



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS JOÃO DAVID FERREIRA LIMA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: IMPLANTODONTIA

Renata Scheeren Brum

**Produção de compósitos PEEK/NASF por microinjeção para aplicação em  
Implantodontia**

Florianópolis

2022





Renata Scheeren Brum

**Produção de compósitos de PEEK/NASF por microinjeção para aplicação em  
Implantodontia**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação da  
Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção  
do título de Doutora em Odontologia.  
Orientador: Prof. Dr. César Augusto Magalhães Benfatti  
Coorientadora: Profa. Dra. Cláudia Ângela Maziero  
Volpato

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Scheeren Brum, Renata

Produção de compósitos de PEEK/NASF por microinjeção para aplicação em Implantodontia / Renata Scheeren Brum ; orientador, Cesar Augusto Magalhães Benfatti, coorientador, Cláudia Ângela Maziero Volpato, 2022. 99 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Polímero; . 3. Biofilme; . 4. Propriedades de superfície;. 5. Materiais biocompatíveis;. I. Magalhães Benfatti, Cesar Augusto . II. Maziero Volpato, Cláudia Ângela . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.



Renata Scheeren Brum

**Produção de compósitos de PEEK/NASF por microinjeção para aplicação em  
Implantodontia**

O presente trabalho em nível de doutorado será avaliado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jamil Awad Shibli

Universidade de Guarulhos (UNG)

Prof. Dr. Antônio Pedro Novaes de Oliveira

Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Ariadne Cristiane Cabral da Cruz

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original** do trabalho de conclusão para obtenção do título de doutor em Odontologia, na área de concentração de Implantodontia.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Dr. César Augusto Magalhães Benfatti

Orientador

Florianópolis, 2022.



Eu dedico esse trabalho aos meus pais, Angela e Ronaldo.



## PREFÁCIO

Eu me lembro bem da primeira vez que ouvi falar sobre o polímero PEEK – foi numa palestra do francês Jean Paul Meningaud, no Congresso Brasileiro de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, em 2013, no Rio de Janeiro. Na época, achei um tanto curioso ouvir sobre um possível material que pudesse substituir o titânio – material que tanto revolucionou a Odontologia, desde os estudos de Branemark, conduzidos nas décadas de 1960 e 1970. Pouco tempo depois, o querido professor Ricardo de Souza Magini me convidou para fazer iniciação científica e comentei com meu co-orientador na época, o então aluno de mestrado Juan Felipe Dumes Montero, sobre meu interesse no PEEK e, para nossa surpresa, era justamente esse o material com o qual ele estava trabalhando. Foi tipo a sensação de quando dois fãs de *Led Zappelin* se encontram. Isso foi em 2014. Desde então, não há se passado um dia da minha vida em que eu não tivesse pensado sobre o PEEK. Tem sido o trabalho de uma vida e, portanto, a finalização dessa tese é também a consolidação de uma história.

A Iniciação Científica me levou ao Mestrado, período no qual eu trabalhei arduamente e colhi poucos frutos. Ao final do mestrado eu me encontrava frustrada, devido a longas horas no laboratório e em frente ao computador, sem ainda ter artigos publicados ou reconhecimento acadêmico. Eu também estava grávida da minha filha Ísis e defendi a minha dissertação no início de agosto de 2017. Em função da gravidez eu ficava bastante tempo em casa e aproveitei esse tempo para escrever um projeto para conseguir financiamento para minha pesquisa de doutorado – estimulada pelo meu orientador César Benfatti e inspirada pela minha colega Mariane Beatriz Sordí. Utilizei as críticas da banca para escrever o projeto para financiamento. Em outubro de 2017 minha filha nasceu e em novembro do mesmo ano eu recebi a carta do ITI, me informando que o projeto havia recebido o importante fomento. Foi um momento de grande alegria para mim e para meu orientador.

Os artigos derivados da dissertação só conheceram as páginas de jornais científicos mais de um ano depois da defesa: foram incansáveis correções, mas o resultado veio. O valor do financiamento só entrou na UFSC em 2019, devido aos processos burocráticos internos à Universidade. Em 2020 houve o início da pandemia e o fechamento das portas da Universidade por um longo período. Foram diversas dificuldades enfrentadas e para vencê-las precisei de muita dedicação e muito trabalho, bem como de uma equipe, constituída de orientador, co-orientadora, alunos de iniciação científica, colegas do CEPID, CERMAT e Vitrocer, gestores de projeto da FAPEU, professores da Odontologia e da Engenharia de Materiais, técnicos do

SENAI, entre outros. E para que eu pudesse trabalhar, eu também precisei fortemente da minha rede de apoio, constituída da minha família, da escola da minha filha, da babá dela, de amigos, entre outros.

Eu imaginava que o doutorado seria apenas uma continuação de tudo que eu havia vivido previamente, mas foram os anos mais intensos da minha vida, diferente de tudo que eu conhecia. Essa é uma pequena parte da história que existe por de trás dessa tese.

## AGRADECIMENTOS

Eu tenho tanto a agradecer, que essa é uma tarefa longa... Mas vamos lá!

Eu agradeço ao meu pai, Ronaldo Brum, por ser meu grande amigo, meu maior professor e por ser constante fonte de inspiração.

Eu agradeço a minha mãe, Angela Brum, por nunca ter me deixado descansar (pois para fazer doutorado é preciso ser incansável). Por seu estímulo à leitura, à busca pelo conhecimento e pelo carinho que sempre manifesta em forma de presentes.

Eu agradeço ao meu irmão, Wagner Brum, por ser o cara mais inteligente que eu conheço e por me inspirar cada dia com sua genialidade e simplicidade de caráter.

Eu agradeço à minha filha Ísis, por seus sorrisos, chorinhos, conversas, beijos e abraços encherem minha vida de amor e significado. Agradeço também pela rede de apoio e cuidado com ela, a qual me permite dar conta dessa múltipla jornada, em especial: nossa babá Aryel Meiriellen, nossas vizinhas Priscila Ronchi, Fernanda Barbato e Natália Martins (que por tantas vezes fazem com que eu sinta que moro numa vila do interior e não numa cidade grande, de tanto acolhimento), à minha avó Selma Neves Brum, à avó paterna da minha filha, Rosa Acevedo Marín e à minha querida cunhada Tatamia. Também agradeço aos funcionários do Colégio Educar Floripa, que sempre tiveram muita paciência, carinho e cuidado comigo e com minha filha, lidando com essa *mãe de Narnia*, que muitas vezes não sabe quais são os materiais, as datas ou as tarefas que precisam ser feitas e que chega nos últimos minutos possíveis para buscar a filha na escola. Sem contar minha gratidão pelas mães da escola, pelas nossas conversas e cuidados compartilhados: Isabella, Juliana, Patrícia e Helen.

Eu agradeço ao meu orientador César Benfatti, por muitas vezes confiar mais em mim que eu mesma, por todo aprendizado transmitido, documentos assinados (não foram poucos), áudios demorados respondidos rapidamente e por ser um exemplo de dedicação à docência e à pesquisa em Implantodontia.

Eu agradeço minha coorientadora Cláudia Volpato, por sua atenção, seu carinho e sua dedicação ao ensino e à pesquisa em Odontologia.

Eu agradeço ao *International Team of Implantology (ITI Foundation)* pelo financiamento concedido a essa pesquisa e por ser uma fundação exemplar de disseminação de conhecimento em Implantodontia.

Eu agradeço à CAPES, pela bolsa de doutorado concedida.

Eu agradeço alguns funcionários da FAPEU que não mediram esforços para viabilizar certos trâmites burocráticos: Camila Pereira, Nicolý Mafra, Geraldo Morgado e Amilton Matos.

Eu agradeço a colegas da família CEPID, pois todos tiveram importância fundamental nessa trajetória, algumas vezes ajudando diretamente na pesquisa, outras na clínica, mas SEMPRE servindo como fontes de inspiração, motivação e paixão à Implantodontia, pois, afinal, somos movidos a isso. Apesar de TODOS meus contemporâneos do CEPID terem sua importância, eu agradeço especialmente às seguintes pessoas: Maria Elisa Galárraga, Natália Jordão, Patrícia Pauletto, Edwin Ruales, Rafael Cecato, Suzeli Dias, Nicolas Aguilera, Mariane Sordi, Madalena Dias, Juan Felipe Dumes Montero, Bruna Correa, Fernanda Schunemann, Karin Apaza-Bedoya, Mario Escobar, Isabela Manso, Luiza Matos, Eduarda Blasi, Lucas Catoni, Lucas Anjos, Roberta Michels, Rebeca Kurihara, Miguel Noronha, Valentina Rega e Gabriel Magrin.

Eu agradeço a colegas do CERMAT, que, por diversas vezes, ajudaram essa dentista perdida na Engenharia de Materiais a ter um norte no manuseio de materiais, na operação de equipamentos, na realização e interpretação de metodologias e análises... Da mesma forma, todos meus contemporâneos tiveram sua importância, mas aqui cito alguns nomes de especial importância: Patrícia Monich, Francesca Albino, Thamirys da Silva, Douglas Fabris, Roberta de Farias, Rafael Vidale, Thaianie Knopf, Elvira Lopes e Rafael Matos. Também agradeço a colegas do Vitrocer que por diversas vezes me auxiliaram na realização dessa pesquisa, em especial Elisângela Guzi e Marcelo Tramontin.

Eu agradeço a demais professores da Odontologia da UFSC, por quem sinto admiração e carinho, em especial: Gláucia Santos Zimmermann, Ricardo de Souza Magini, Marco Aurélio Bianchini, Ariadne Cristiane Cabral da Cruz, Andrea Lima Pimenta, Elisa Oderich, Danny Mendoza, Janaína Cordeiro de Oliveira, Antônio Carlos Cardoso.

Eu agradeço a professores da Engenharia Mecânica e de Materiais, por diversas vezes me orientaram na realização de passos dessa pesquisa, em especial: Prof. Antônio Pedro Novaes de Oliveira, Prof. Márcio Celso Fredel e Prof. Guilherme Barra.

Eu agradeço a demais funcionários da UFSC que executam funções importantes dentro da Universidade e, que colaboraram com a realização de análises dessa pesquisa: Patrícia Bodanese, Sílvia Pelegrini e Fernanda Volpato. Também a funcionários que não auxiliaram na pesquisa, mas que tem ou tiveram sua importância no funcionamento da UFSC, em especial: Batista, Carmelita, Cris e Silvane Costa.

Eu agradeço por ter tido alunos de Iniciação Científica muito dedicados, que colaboraram imensamente na realização dessa pesquisa e foram partes fundamentais na publicação de artigos vinculados a esse projeto: Pedro Paulo Nobre, Luíza Gomes Labes e Ana Clara Fernandes.

Eu agradeço a amigas e amigos do coração, que sempre estão ao meu lado, me dando suporte, carinho, atenção e diversão: Camila Rodrigues, Cinara Duarte, Anna Bortolini, Yasmin

Wankler, Blenda Eltz, Jéssica Dahmer, Saulo Gribler e Isadora Petry. Agradeço também às minhas primas irmãs, que também são grandes amigas: Natália Luisa Sturm e Marília Ethur. Eu amo vocês!

Eu agradeço ao Rafael Rodrigues de Souza, pelas nossas conversas demoradas, por ter me ajudado com o Origin e fazer cálculos que uma dentista seria incapaz de fazer sozinha.

Eu agradeço, a profissionais que me ajudam a manter minha saúde para que eu possa trabalhar: Dr. José Luiz Crivelatti e Dr. Álvaro Nascimento. Também agradeço a minha massagista Berenice Silveira, por cuidar das dores nas costas advindas de preocupações e da postura corporal inadequada.

Ademais, eu agradeço pela vida, pela ciência e por cada novo dia que amanhece.



EPÍGRAFE

*I'm a great believer in luck, and I find the harder I work the more I have of it.*

**Thomas Jefferson, 1947**



## RESUMO

**Contextualização:** Poli-éter-éter-cetona (PEEK) é utilizado na área biomédica desde a década de 1980 e tem recebido destaque na Odontologia, área para qual modificações como a sulfonação e a produção de compósitos apresenta-se interessante. Dados acerca das propriedades físico-químicas e superficiais e de caracterização biológica de PEEK modificado ainda são escassos. O objetivo dessa tese foi produzir, por microinjeção, compósitos de PEEK com fibras naturais de sílica amorfa (NASF), tratados com ácido sulfúrico e/ou revestidos por filmes poliméricos, à base de PEEK sulfonado enriquecido com furanonas (*sf*). **Materiais e métodos:** PEEK grau médico foi moído. Metade do conteúdo foi misturada a NASF, numa proporção 70:30, em volume. Amostras cilíndricas de PEEK e de PEEK/NASF foram produzidas por microinjeção. Metade das amostras de cada grupo foi imersa em ácido sulfúrico (PEEK-ac e PEEK/NASF-ac). Amostras com e sem tratamento ácido receberam revestimento de filmes poliméricos de SPEEK/furanonas (PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf). A caracterização físico-química consistiu em: Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raios X (DRX), espectroscopia de raios X por dispersão em energia (EDS). Análise de superfície foi realizada por avaliação do ângulo de contato, da rugosidade, de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Análises biológicas consistiram em análise da bioatividade *in vitro*, por meio da imersão das amostras por 3, 7, 14 e 21 dias em *simulated body fluid* (SBF), bem como em análise da citotoxicidade (ensaio MTT) com células tronco derivadas de dentes decíduos esfoliados (1, 3 e 7 dias). **Resultados:** A análise de FTIR demonstrou que bandas características de PEEK foram observadas em todos os grupos analisados e que bandas características de furanonas foram observadas nos grupos com revestimento *sf*. No difratograma, observa-se pico de intensidade acentuada na região de 25°. A análise de MEV das amostras demonstrou superfícies mais homogêneas no grupo PEEK, incorporação de NASF na matriz do polímero nos grupos PEEK/NASF e PEEK/NASF-ac. Nos grupos com tratamento ácido, micro-porosidades foram observadas. EDS evidenciou que elementos químicos como carbono, oxigênio, silício e enxofre estiveram presentes de acordo com o método de produção das amostras. A rugosidade entre os grupos variou de 1,283 µm (PEEK) à 4,152 µm (PEEK/NASF-sf), sendo os grupos PEEK/NASF-ac e PEEK/NASF-ac-sf com valores estatisticamente superiores aos demais grupos ( $p < 0.05$ ). O ângulo de contato, por sua vez, variou de 72,06° (PEEK/NASF-sf) a 98° (PEEK-sf), sendo ambos os grupos estatisticamente diferentes do grupo controle PEEK (84,96°). A análise da bioatividade demonstrou que o grupo PEEK-ac foi o que apresentou maior formação de cristais precursores de hidroxiapatita, especialmente após 14 dias de imersão em SBF. Quanto à análise de citotoxicidade, as amostras PEEK-ac e PEEK/NASF-ac demonstraram viabilidade celular inferior à de PEEK em todos os tempos experimentais, enquanto os grupos PEEK/NASF-sf e PEEK/NASF-ac-sf demonstraram essa redução apenas em 3 dias ( $p < 0.05$ ). PEEK-sf apresentou aumento da viabilidade celular em 3 dias de experimento, em relação ao grupo controle PEEK ( $p < 0.05$ ). **Conclusões:** O presente método de produção de PEEK e seu compósito, por microinjeção, adicionalmente tratados e/ou revestidos, apresenta-se como uma alternativa viável para produção de dispositivos biomédicos. Propriedades físico-químicas, de superfície e biológicas adequadas foram obtidas, contudo, métodos de produção adicionais são desejados para neutralizar os efeitos deletérios do tratamento ácido às SHEDs.

**Palavras-chave:** Polímero; Biofilme; Propriedades de superfície; Materiais biocompatíveis;



## ABSTRACT

**Background:** Poly-ether-ether-ketone has been used at biomedical field since the 1980's. PEEK modifications, such as composite production and sulfonation process have been studied for Dentistry applications. Data concerning modified PEEK physicochemical, surface and biological properties are still scarce on literature. The aim of the present thesis was to produce, through microinjection molding, PEEK composites enriched with natural amorphous silica fibers (NASF), additionally treated with sulfuric acid or coated with a polymeric film based on sulfonated-peek embedded with furanones (sf). **Material and methods:** Biomedical grade PEEK was milled. Half of its content was mixed to NASF (70:30, volume). Cylindrical specimens were obtained by microinjection (PEEK and PEEK/NASF). Samples were immersed on sulfuric acid (PEEK-ac e PEEK/NASF-ac). Samples with and without acid treatment received *sf* coatings (PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf). Physicochemical characterization consisted on: Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffractometry (XRD) energy-dispersive X-ray spectroscopy. Surface characterization comprised contact angle and roughness analysis, followed by scanning electron micrograph (SEM) examination. Biological evaluation embraced *in vitro* bioactivity (3, 7, 14 and 21 days) and cytotoxicity (1, 3 and 7 days) tests – this one was performed using stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHEDs) and the MTT assay. **Results:** FTIR analysis revealed that PEEK characteristic bands were observed at all evaluated groups and that furanone bands were observed on *sf*-coated groups. An intense peak of all groups was evidenced at region 25° through XRD analysis. SEM images showed homogeneous surfaces of PEEK as well as the incorporation of NASF at PEEK matrix on composite samples. When acid treatment was performed, microporosity was observed. The EDS spectra showed that chemical elements such as C, O, Si and S were observed, according to evaluated sample. Roughness varied from 1,283  $\mu\text{m}$  (PEEK) until 4,152  $\mu\text{m}$  (PEEK/NASF-sf), being PEEK/NASF-ac and PEEK/NASF-ac-sf statistically superior when compared to other groups ( $p < 0.05$ ). Contact angle measurements varied from 72,06 (PEEK/NASF-sf) up to 98° (PEEK-sf), being those two groups statistically different from the control group PEEK (84,96°) ( $p < 0.05$ ). The group PEEK-ac showed more pronounced hydroxyapatite precursors on bioactivity evaluation, especially after 14 days of simulated body fluid immersion. Regarding cytotoxicity assays, samples of PEEK-ac and PEEK/NASF-ac showed reduced cell viability on all experimental times, while the groups PEEK/NASF-sf e PEEK/NASF-ac-sf showed this reduction only on the experimental time of 3 days, when compared to the control PEEK ( $p < 0.05$ ). On the other hand, PEEK-sf showed cell viability improvement on experimental time of 3 days, when compared to PEEK ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** The present method of PEEK and PEEK/NASF production, through microinjection molding, with additional acid treatment and surface coating, is viable for the production of biomedical devices. Interesting physicochemical, biological and surface properties were achieved. However, additional production steps are desired in order to neutralize deleterious effects to SHEDs, produced from acid treatment.

**KEYWORDS:** Peri-implantitis; Polymer; Biofilm; Surface properties; Biocompatible materials;



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química de PEEK. Extraído de Kurtz, 2012. ....	48
Figura 2: Algumas das atuais aplicações clínicas de PEEK em Implantodontia. Imagem adaptada (BRUM et al., 2020).....	50
Figura 3: PEEK (VESTAKEEP I 4 R - ASTM F2026), após moagem. ....	57
Figura 4: Fibras naturais de sílica amorfa, previamente à mistura com PEEK; .....	57
Figura 5: NASF misturado ao PEEK, previamente à microinjeção.....	59
Figura 6: Amostras produzidas por microinjeção; .....	60
Figura 7: Fluxograma de processamento.....	62
Figura 8: Espectro FTIR dos grupos analisados. ....	65
Figura 9: Padrões de difração de raios-X dos grupos analisados.....	66
Figura 10: Imagens de MEV de amostras de PEEK nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D). ....	68
Figura 11: Imagens de MEV de amostras de PEEK/NASF nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D). ....	68
Figura 12: Imagens de MEV de amostras de PEEK-ac nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D). ....	69
Figura 13: Imagens de MEV de amostras de PEEK/NASF-ac nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D). ....	69
Figura 14: Imagens dos ângulos de contato obtidos dos grupos A) PEEK; B) PEEK/NASF; C) PEEK-ac; D) PEEK/NASF-ac; E) PEEK-sf; F) PEEK-ac-sf; G) PEEK/NASF-sf; PEEK/NASF-ac-sf .....	71
Figura 15: Amostras de PEEK nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito.....	73
Figura 16: Amostras de PEEK/NASF nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias	

(H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito. ....	74
Figura 17: Amostras de PEEK-ac nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito. ....	75
Figura 18: Amostras de PEEK/NASF-ac nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito. ....	76
Figura 19: Viabilidade celular de SHEDs, nos tempos experimentais de 1, 3 e 7 dias, dos grupamentos analisados. ....	77
Figura 20: Imagens do grupo PEEK, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	79
Figura 21: Imagens do grupo PEEK/NASF, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	80
Figura 22: Imagens do grupo PEEK-ac, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	81
Figura 23: Imagens do grupo PEEK/NASF-ac, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	82
Figura 24: Imagens do grupo PEEK-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	83
Figura 25: Imagens do grupo PEEK-ac-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	84
Figura 26: Imagens do grupo PEEK/NASF-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	85
Figura 27: Imagens do grupo PEEK/NASF-ac-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED. ....	86

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: principais matérias primas e reagentes utilizadas na pesquisa. ....	56
Tabela 2: linhagem celular utilizada para teste de citotoxicidade.....	58
Tabela 3: Nomenclatura e descrição das amostras produzidas .....	61



**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

PEEK – Poli-éter-éter-cetona

NASF – *Natural amorphous silica fibers*

PEEK/NASF – compósito de poli-éter-éter-cetona com fibras naturais de sílica amorfa

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMF – Dimetilformamida

GPa – Giga pascal (Um giga pascal = 1 000 000 000 pascais)

SPEEK - Poli-éter-éter-cetona sulfonado

HA – Hidroxiapatita

DAG – Densidade aparente geométrica

SHED – células tronco de dentes decíduos esfoliados (*stem cells from human exfoliated deciduous teeth*)

PBS – solução salina tamponada com fosfato (*phosphate-buffered saline*)



## GLOSSÁRIO

**Bioatividade.** Propriedade de um biomaterial em induzir uma atividade biológica específica, a qual caracteriza-se pela formação de cristais de cálcio e fosfato em sua superfície em testes *in vitro*.

**Osseointegração:** União direta osso-implante. Anquilose funcional.

**Toxicidade:** Propriedade que a substância ou produto tem de ser maléfica ao organismo.

**Corrosão:** Decomposição química gradual de metais.

**Implante dentário:** Dispositivo biocompatível e biofuncional, usualmente de titânio, instalado na porção alveolar dos ossos maxilares, com a intenção de prover suporte para uma prótese.

**Pilar:** Componente protético que une o implante dentário à prótese dentária.

**Cicatrizador:** Dispositivo instalado acima do implante provisoriamente, anteriormente à confecção protética.

**Transferente:** Dispositivo utilizado para moldagem em Odontologia, o qual é responsável por levar à um modelo de gesso a posição que o implante ou o pilar ocupa em boca.

**Tecidos peri-implantares:** tecidos moles (mucosa oral, epitélio do sulco, epitélio juncional, adaptação conjuntiva) e osso circunjacente ao implante;

**Biofilme:** Complexo ecossistema microbiano embutido na massa de polissacarídeos extracelulares, resultante da aderência, multiplicação e desenvolvimento de microrganismos sobre superfícies sólidas, em ambiente líquido (em Odontologia, lê-se, saliva).

**Compósito:** União de mais de um tipo de material (polímero, metal, cerâmica), os quais são insolúveis entre si e são desenhados para que se obtenha as melhores características de cada material que o constitui.

**Polímero:** palavra de origem grega, cuja definição é “*constituído de muitas partes*”. Por partes aqui se entende segmentos de monômeros.

**Osteocondução:** qualidade da superfície de um material que faz com que haja promoção de formação óssea.

**Células combustíveis:** célula capaz de converter energia de um combustível em eletricidade através de uma reação eletroquímica.



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
3.1	Objetivo geral: .....	47
3.1.1	<b>Objetivos específicos: .....</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>48</b>
5.1	Poli-éter-éter-cetona na área biomédica e odontológica .....	48
5.2	Modificações de PEEK .....	50
5.3	Doenças peri-implantares e novos biomateriais para Implantodontia .....	52
<b>6</b>	<b>MATERIAIS.....</b>	<b>56</b>
6.1	Matérias primas e reagentes .....	56
6.2	LINHAGEM CELULAR .....	58
<b>7</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>59</b>
7.1	PRODUÇÃO DAS AMOSTRAS .....	59
7.1.1	<b>Produção de amostras de PEEK: .....</b>	<b>59</b>
7.1.2	<b>Produção dos compósitos PEEK/NASF .....</b>	<b>59</b>
7.1.3	<b>Síntese de SPEEK e incorporação de furanonas: .....</b>	<b>60</b>
7.1.4	<b>Preparação final das amostras: .....</b>	<b>61</b>
7.2	Caracterização físico-química e de superfície .....	63
7.2.1	<b>Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR): .....</b>	<b>63</b>
7.2.2	<b>Difração de raios-X (DRX):.....</b>	<b>63</b>
7.2.3	<b>Microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de raios X por dispersão em energia: .....</b>	<b>63</b>
7.2.4	<b>Análise da rugosidade e do ângulo de contato:.....</b>	<b>63</b>
7.3	Análises biológicas .....	64

7.3.1	<b>Avaliação da bioatividade:</b> .....	64
7.3.2	<b>Avaliação da citotoxicidade:</b> .....	64
7.4	Análise dos resultados.....	64
8	<b>resultados</b> .....	65
8.1	<b>CARACTERIZAÇÃO</b> .....	65
8.1.1	<b>FTIR</b> .....	65
8.1.2	<b>DRX</b> .....	66
8.1.3	<b>MEV</b> .....	66
8.1.4	<b>Análise da rugosidade e do ângulo de contato:</b> .....	70
8.2	<b>ANÁLISES BIOLÓGICAS</b> .....	71
8.2.1	<b>Bioatividade</b> .....	71
8.2.2	<b>Citotoxicidade</b> .....	77
9	<b>DISCUSSÃO</b> .....	87
10	<b>conclusões</b> .....	91
11	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93

## 1 INTRODUÇÃO

Desde a confirmação da biocompatibilidade de poli-éter-éter-cetona (PEEK), na década de 1980, esse polímero tem sido amplamente utilizado para o desenvolvimento de dispositivos médicos, especialmente no âmbito da traumatologia e da ortopedia (KURTZ; DEVINE, 2007). Um dos motivos que torna o PEEK atrativo para a área biomédica inclui sua resistência mecânica – o módulo de elasticidade do material encontra-se por volta de 3 a 4 GPa. O polímero também apresenta compatibilidade com agentes de reforço, tais como fibras de vidro e de carbono e, dessa forma, é possível ajustar seu módulo de elasticidade a valores semelhantes ao do osso humano (18 GPa) ou até mesmo ao do titânio (110 GPa) (AREVALO; PRUITT, 2020; LIN et al., 1997). Ademais, PEEK apresenta resistência química e à radiação adequadas, bem como elevada estabilidade térmica – suporta temperaturas de até 300 °C sem sofrer deformações, o que permite sua esterilização (KURTZ; DEVINE, 2007). Além das características supracitadas, PEEK apresenta coloração clara – isso o torna favorável para aplicação em áreas estéticas da cavidade bucal (SCHWITALLA; MÜLLER, 2013). Dessa forma, a utilização desse polímero tornou-se uma realidade na Odontologia e é especialmente importante para a Implantodontia atual.

O aumento da utilização de PEEK em Implantodontia deve-se não apenas às propriedades favoráveis do material, como também devido à busca de materiais alternativos ao titânio. Este material apresenta índices de sobrevivência superiores a 95% quando utilizado para implantes dentários, como documentado por ensaios clínicos com mais de 10 anos de acompanhamento (BUSER et al., 2012; DEGIDI; NARDI; PIATTELLI, 2012). Contudo, nos últimos anos, a toxicidade do titânio tornou-se uma preocupação (NORONHA OLIVEIRA et al., 2018). Frente à corrosão ou ao desgaste do titânio, ocorre a liberação de partículas metálicas, as quais se alojam nos tecidos circunjacentes ao implante, podendo levar à inflamação e à perda óssea peri-implantar (KIM et al., 2019). Ainda que seja possível utilizar o PEEK em Implantodontia em diversas formas (cicatrizadores customizáveis, pilares provisórios, transferentes protéticos, entre outros), modificações na sua composição e na sua superfície fazem-se necessárias para que haja melhorias nas suas propriedades mecânicas e biológicas (BRUM et al., 2020; LEE et al., 2012; RUALES-CARRERA et al., 2019).

As maiores limitações atuais do PEEK em sua forma pura, para prática clínica em Implantodontia podem ser citadas como segue: I) baixa resistência à fadiga, o que compromete a integridade do material quando utilizado em regiões de alta carga mastigatória (LEE et al.,

2012); II) ausência de bioatividade, o que impede que haja osseointegração do material (ALOTAIBI et al., 2020); III) acúmulo de biofilme em sua superfície, o que o torna suscetível ao desenvolvimento de infecções peri-implantares (BRUM et al., 2020). Assim, estratégias para aumentar a resistência à fadiga de PEEK, fornecer ao material bioatividade, bem como reduzir a formação de biofilme em sua superfície vem sendo buscadas. Entre as estratégias já relatadas na literatura, cabe aqui ressaltar as seguintes: I) Produção de compósito de PEEK enriquecido com fibras naturais de sílica amorfa (NASF) (MONICH et al., 2017a); II) Diluição de PEEK em ácido sulfúrico para incorporação de agentes antimicrobianos (MONTERO et al., 2017); III) Recobrimento da superfície de PEEK com filmes poliméricos, os quais podem ser utilizados para adicionar propriedades funcionais (BRUM et al., 2018).

O objetivo dessa pesquisa foi a produção de compósitos de PEEK com fibras naturais de sílica amorfa pela técnica de micro-injeção, os quais tiveram tratamento superficial aplicado para, então, receber um revestimento com filme polimérico enriquecido com furanonas. Subgrupos foram desenvolvidos e tiveram suas propriedades físico-químicas e biológicas analisadas e comparadas com o grupo controle PEEK. Tais resultados serão apresentados e discutidos nas sessões subsequentes. A hipótese é de que o desenvolvimento de compósitos de PEEK/NASF por micro-injeção com tratamentos de superfície adicionais é adequado para obtenção de propriedades físico-químicas, biológicas e mecânicas para utilização em dispositivos de interesse para Implantodontia. A hipótese nula é de que não haverá diferença em relação às propriedades físico-químicas e biológicas entre os grupos teste, em relação ao grupo controle PEEK, enquanto a hipótese alternativa supõe que haverá diferença em relação às propriedades físico-químicas e biológicas entre os grupos teste, em relação ao grupo controle PEEK.

## **2 JUSTIFICATIVA**

O presente estudo justifica-se, pois, busca, por meio de análises físico-químicas e biológicas, ferramentas para que se possa desenvolver um biomaterial a partir do PEEK. A metodologia proposta para o desenvolvimento do presente estudo é única e baseou-se nos seguintes critérios para seu desenvolvimento: I) Necessidade clínica; II) Metodologias de estudos prévios, bem como análise crítica de seus resultados para identificar possíveis melhorias no processo de produção e verificação dos dados obtidos; III) Tecnologia, uma vez que processos de produção aprimorados puderam ser utilizados.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL:**

Produzir e caracterizar compósitos de PEEK/NASF produzidos por micro-injeção com diferentes tipos de tratamento de superfície (tratamento ácido e revestimento).

#### **3.1.1 Objetivos específicos:**

- I. Produzir e realizar caracterização físico-química e de superfície dos compósitos produzidos, bem como compará-los ao grupo controle PEEK;
- II. Avaliar a bioatividade *in vitro* dos compósitos produzidos e compará-los com o grupo controle PEEK;
- III. Aferir a citotoxicidade dos compósitos produzidos e compará-la com o grupo controle PEEK, com a utilização de células tronco de dentes humanos decíduos esfoliados;
- IV. Discutir os resultados obtidos e definir futuros passos para o desenvolvimento de produtos à base desses materiais para Implantodontia

## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 POLI-ÉTER-ÉTER-CETONA NA ÁREA BIOMÉDICA E ODONTOLÓGICA

Do ponto de vista químico, PEEK é composto por uma cadeia aromática principal, interconectada por grupamentos éter. PEEK encaixa-se no modelo de polímero semi-cristalino, o qual consiste em uma fase amorfa e outra cristalina.

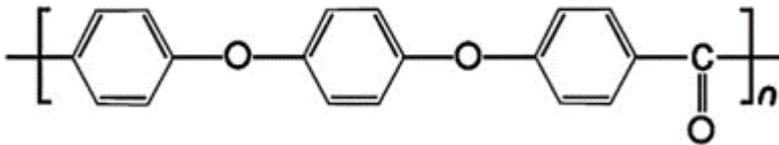


Figura 1: Estrutura química de PEEK. Extraído de Kurtz, 2012.

O PEEK puro apresenta-se comercialmente em forma de *pellets* – os quais podem ser convertidos a diferentes formatos por meio de técnicas de processamento. Entre essas pode-se citar moldagem por injeção, por compressão, impressão 3D e CAD/CAM (KURTZ; DEVINE, 2007). O primeiro estudo a relatar a possibilidade de utilização do PEEK na área biomédica data de 1987 (WILLIAMS; MCNAMARA; TURNER, 1987). Na época, o polímero surgiu como uma resposta à procura de um material isoelástico, ou seja, um material que apresentasse dureza semelhante ao osso (KURTZ; DEVINE, 2007). No estudo de Williams *et al.*, 1987, amostras de PEEK e de PEEK reforçado com fibras de carbono em diferentes proporções, produzidas por moldagem por injeção, foram envelhecidas *in vitro* em *phosphate-buffered saline* (PBS) e implantadas subcutaneamente em ratos, por períodos que variaram de dois a seis meses. *In vivo*, observou-se o encapsulamento fibroso dessas amostras, bem como a deposição de tecido gorduroso na superfície dessas. A ausência de reações de rejeição do organismo de ratos, somada ao fato de o envelhecimento *in vitro* não ter provocado piora nas propriedades mecânicas dos materiais testados fez com que os autores postulassem que o PEEK era digno de mais estudos, para que sua relação com o osso fosse melhor compreendida e que, dessa forma, se pudesse avaliar seu potencial para aplicação na área biomédica (WILLIAMS; MCNAMARA; TURNER, 1987).

Subsequentemente, PEEK emergiu como um possível candidato para substituição de componentes metálicos em trauma e em ortopedia e, então, tornou-se um produto comercialmente disponível em 1998, na forma de biomaterial para implantes, pela empresa Invivo (Thornton Cleveleys, United Kingdom) (GREEN, 2006). O sucesso e as limitações da utilização do polímero como dispositivo ortopédico passou a ser relatado por diversos estudos

clínicos ao longo dos anos (BRANTIGAN; NEIDRE; TOOHEY, 2004; TOTH et al., 2006; WANG et al., 1999). PEEK passou a ser considerado um polímero biocompatível, porém sua inércia biológica passou a preocupar alguns pesquisadores (TOTH et al., 2006). Tal propriedade limita a fixação óssea do polímero e, como alternativa a esse problema, aumentar a osteocondução de PEEK tornou-se um objetivo à área científica (SØBALLE et al., 1993). Nesse contexto, passou-se a utilizar revestimentos por *spray* de plasma à base de hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) na superfície de diversos biomateriais – e nisso se inclui o PEEK (SØBALLE et al., 1993; SUN et al., 2001). Também se utilizou da possibilidade de incorporação de agentes bioativos à matriz do polímero, possibilitando o desenvolvimento de compósitos (MEENAN; MCCLOREY; AKAY, 2000). Atualmente, diversas estratégias para incorporação de agentes de reforço na matriz de PEEK vem sendo testadas (principalmente fibras de vidro e de carbono), bem como a utilização de tratamentos de superfície do material (deposição de partículas de óxido de titânio e de hidroxiapatita, por exemplo) (RAHMITASARI et al., 2017). Contudo, grande parte desses estudos com modificações de PEEK para Implantodontia limitam-se a estudos *in vitro* (RAHMITASARI et al., 2017).

Tradicionalmente, na área biomédica, PEEK é utilizado nas seguintes aplicações: implantes de coluna vertebral e de quadril, âncora de sutura, parafusos ortopédicos e reparo de fraturas cranianas (KURTZ; DEVINE, 2007). Já na área de prótese odontológica, Skirbutis *et al.* (2017) realizaram uma busca na literatura quanto à atual utilização de PEEK. Os estudos incluídos evidenciaram que o polímero já é empregado como pilar provisório e definitivo de próteses implantossuportadas, cicatrizador de implantes dentários, como material para confecção de coroas protéticas fixas e para substituição de infraestruturas metálicas de próteses parciais removíveis (SKIRBUTIS et al., 2017). Apesar de suas inquestionáveis propriedades favoráveis, o PEEK apresenta inércia biológica, ou seja, quando em contato com o osso há formação de um tecido fibroso na interface, ao invés da desejável osseointegração, para aplicação como implante dentário (SKIRBUTIS et al., 2017). Uma recente revisão sistemática buscou comparar a bioatividade e a capacidade de osseointegração de PEEK com a do titânio (NAJEEB et al., 2016). Foram incluídos 5 estudos *in vitro* e 4 *in vivo*, sendo que a maioria dos estudos incluídos demonstrou que o titânio, quando comparado ao PEEK, apresenta maior performance em termos de proliferação celular, angiogênese, maturação de osteoblastos e osteogênese. Portanto, os autores postulam que o PEEK puro ainda não é adequado para utilização em implantes dentários e que mais estudos laboratoriais e clínicos devem ser realizados para obtenção de maior bioatividade de PEEK (NAJEEB et al., 2016). Nesse

contexto, diversas estratégias foram desenvolvidas ao longo da última década, para que se aumentasse a resistência mecânica, a bioatividade de PEEK ou até mesmo para que se obtivesse outras propriedades desejáveis, como a antibacteriana (MONICH et al., 2017b; UR REHMAN et al., 2018; ZHANG et al., 2018).



Figura 2: Algumas das atuais aplicações clínicas de PEEK em Implantodontia. Imagem adaptada (BRUM et al., 2020).

## 5.2 MODIFICAÇÕES DE PEEK

O polímero PEEK pode ser facilmente combinado a certos aditivos, servindo de matriz para o desenvolvimento de compósitos (MONICH et al., 2017b). Os primeiros agentes de reforço incorporados à matriz de PEEK foram fibras de vidro e de carbono, os quais são capazes de aumentar a dureza e a resistência mecânica de PEEK (JONES; LEACH; MOORE, 1985) – o que é desejável, uma vez que para aplicação em Odontologia, o material deve ser resistente aos esforços mastigatórios. Nesse contexto, Schwitalla *et al.* (2017) testaram em carga cíclica de até 2000 N, onze tipos de PEEK e seus compósitos (foram adicionados à matriz, separadamente, dióxido de titânio, bário sulfato, fibras de carbono, fibras de vidro curtas e longas em diferentes proporções), produzidos por moldagem por extrusão, intrusão ou pulstrusão (SCHWITALLA et al., 2017). Observou-se que todos os materiais testados seriam capazes de suportar a pressão axial causada por esforços mastigatórios, que há diferenças que dependem do processo de manufatura e da quantidade de agente de reforço aplicado e que a maior estabilidade mecânica foi encontrada quando o reforço utilizado foi o de fibras de carbono longas (SCHWITALLA et al., 2017).

Assim, a incorporação de agentes de reforço à matriz de PEEK passou a ser utilizada não apenas para obtenção de propriedades mecânicas superiores, como também para melhoria da bioatividade de PEEK (YU et al., 2005). Por exemplo, Yu et al. (2005) produziram compósitos a partir da mistura homogênea de PEEK/HA (10, 20, 30, 40% em volume), com subsequente compactação e sinterização para testar sua bioatividade em simulated body fluid (SBF) em até 28 dias. Observou-se um crescimento constante de cristais de apatita nas amostras

e que esse crescimento era maior conforme aumentava a concentração de HA no compósito (YU et al., 2005). Nesse contexto, Monich et al. (2017) desenvolveram um compósito de PEEK contendo 30% de NASF, previamente funcionalizados por atomização e ácido cítrico, por moldagem à compressão e subsequente sinterização (MONICH et al., 2017b). Evidenciou-se que o módulo de elasticidade do compósito foi aumentado em 56%, enquanto que a microdureza aumentou em 26.7%, em comparação ao PEEK puro. O compósito de PEEK/NASF demonstrou também alta citocompatibilidade com fibroblastos L929. Assim, torna-se importante ressaltar que a utilização de sílica associada ao PEEK já demonstrou resultados favoráveis em termos de aumento da bioatividade e também de propriedades antimicrobianas (UR REHMAN et al., 2018; ZHANG et al., 2018).

Outra possibilidade é o tratamento de superfície das amostras para que se obtenha maior rugosidade e hidrofiliabilidade, bem como o revestimento de PEEK com agentes osteocondutivos, como o biovidro, hidroxiapatita, cálcio-fosfato, titânio e biomoléculas (LEE et al., 2013; NAJEEB et al., 2015; SHIMIZU et al., 2016). Por exemplo, Rehman *et al* produziram por radiofrequência um co-revestimento com nano-grupamentos de sílica (60-150nm) e PEEK/biovidro (80-90nm) em aço inoxidável, com deposição por eletroforese. Os revestimentos permitiram a formação *in vitro* de cristais de apatita na superfície do material, bem como a adição de atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus carnosus* (UR REHMAN et al., 2018). Outro estudo revestiu compósitos de PEEK com lítio associado a nano-esferas de sílica ou com polidopamina. Observou-se que nas amostras de PEEK, o revestimento de lítio com nanoesferas de sílica foi capaz de promover maior mineralização *in vitro*, maior diferenciação de células murinas estromais da medula óssea *in vitro* e maior resposta óssea *in vivo*, quando comparado com o PEEK revestido com polidopamina e com PEEK puro. Os autores sugeriram, portanto, que tal revestimento pode ser útil para área odontológica (ZHANG et al., 2018).

Outra possibilidade de modificação de PEEK encontra-se em sua sulfonação, a qual foi amplamente descrita na literatura devido à sua aplicação em células combustíveis como membranas de trocas iônicas, responsáveis por transformar energia química em energia elétrica (CONCEICAO et al., 2008; HUANG et al., 2001). Devido à sua resistência química, PEEK é solúvel apenas em ácido sulfúrico (KURTZ; DEVINE, 2007), quando se torna SPEEK (MONTERO et al., 2017). Nesta forma, por sua vez, torna-se solúvel em diversos solventes orgânicos – o que o torna conveniente para aplicações biológicas (MIDDLETON; TIPTON, 2000). Alguns estudos indicaram, inclusive, a possibilidade de empregar SPEEK em aplicações

biomédicas (KALAMBETTU; DHARMALINGAM, 2014; MONTERO et al., 2017; ZHAO et al., 2013). Nessa conjuntura, Zhao *et al.* (2013) produziram uma rede porosa nanoestruturada, com grupamentos bio-funcionais na superfície de PEEK, por meio de sua sulfonação e imersão em água e água com subsequente imersão em acetona. Observou-se que, quando a sulfonação foi associada à imersão em acetona, a função pré-osteoblástica *in vitro* foi superior, bem como a osseointegração *in vivo* e a capacidade de formação de apatita *in vitro*, sugerindo que essa modificação pode ampliar a utilização de PEEK como implantes ortopédicos (ZHAO et al., 2013). Outro estudo demonstrou que por meio da utilização do solvente dimetilsulfóxido, é possível dissolver o SPEEK para adição de um composto anti-biofilme à base de lactamas (MONTERO et al., 2017). Sugeriu-se que as propriedades desejáveis desse composto foram mantidas após incorporação ao SPEEK, emergindo, dessa forma, como uma estratégia para produzir biomateriais resistentes à contaminação bacteriana (MONTERO et al., 2017).

Assim, Brum *et al.*, (2019) avaliaram a citotoxicidade com fibroblastos L929 de SPEEK produzido em dois tempos experimentais (1h, 1.5h), dissolvido em DMSO, para obtenção de membranas que então foram lavadas em tampão fosfato salino (PBS). Observou-se que o método de produção e pós-produção das amostras precisa ser aprimorado para que se obtenha maior atividade metabólica e proliferação celular na superfície (BRUM et al., 2019). Ademais, um revestimento ao polímero PEEK foi obtido por meio da diluição de SPEEK em dois diferentes solventes orgânicos (SPEEK+DMSO e SPEEK+DMF). A caracterização revelou que a utilização de SPEEK+DMSO na superfície de PEEK ocasionou modificações físico-químicas menos abruptas, uma superfície mais regular e hidrofóbica – o que pode ser favorável para menor adesão bacteriana. Os materiais testados (PEEK, PEEK+SPEEK/DMF ou PEEK+SPEEK/DMF) não apresentaram bioatividade, porém o revestimento é interessante para possível aplicação em Implantodontia, uma vez realizadas melhorias em seu processamento (BRUM et al., 2018).

### 5.3 DOENÇAS PERI-IMPLANTARES E NOVOS BIOMATERIAIS PARA IMPLANTODONTIA

O campo dos biomateriais para Implantodontia evoluiu imensamente nas últimas décadas. Se outrora buscava-se por materiais que apresentassem apenas biocompatibilidade ou bioatividade, atualmente se busca por materiais inteligentes. Dessa forma, estratégias de sinalização celular e molecular podem estimular a liberação de drogas que possam controlar o ambiente frente a mudança de temperatura e pH, por exemplo (SAKIYAMA-ELBERT;

HUBBELL, 2001). Um estudo com implantes dentários que apresentavam superfície de nanotubos de titânio, carregados com o antibiótico doxiciclina e revestidos com ácido poliláctico-glicólico (PLGA) buscou avaliar a liberação da droga frente a mudanças no pH, uma vez que estímulos inflamatórios promovem mudanças no pH para valores inferiores a 7. Observou-se, por meio de análise cromatográfica, que, frente a um pH de 5.4, houve maior liberação da droga, sem que houvesse prejuízo na biocompatibilidade dos implantes (ALÉCIO et al., 2019).

A busca por alternativas anti-infectiva dá-se pois doenças peri-implantares apresentam-se como grande preocupação para área de Implantodontia. Uma revisão sistemática de 2017, a qual incluiu 47 estudos com ao menos 3 anos de acompanhamento avaliou a prevalência da mucosite e da peri-implantite (LEE et al., 2017). A prevalência da peri-implantite foi estimada em de 9.25% a nível de implantes e de 19.83% a nível de pacientes. Já a prevalência da mucosite mostrou-se em 29.84% e 46.83% a nível de implantes e pacientes, respectivamente. Adicionando complexidade ao tema está o fato de que não existe consenso na determinação do melhor protocolo para o tratamento das doenças peri-implantares, como demonstrado por duas revisões sistemáticas(DAUGELA; CICCÌÙ; SAULACIC, 2016; NEMCOVSKY; SCULEAN, 2017). O tratamento não cirúrgico para descontaminação da superfície dos implantes parece ser efetivo para mucosite, porém resultados não previsíveis para peri-implantite são reportados, em estudos com períodos de acompanhamento entre 6 e 60 meses (SUÁREZ-LÓPEZ DEL AMO; YU; WANG, 2016). Já o tratamento cirúrgico da peri-implantite demonstrou melhoras nas condições clínicas, porém sem evidência que sustente a superioridade de tratamentos regenerativos frente aos não regenerativos (DAUGELA; CICCÌÙ; SAULACIC, 2016).

Entre as conclusões de uma importante revisão sobre essa temática, destacam-se os seguintes aspectos: I) A falta de terapia de suporte em pacientes com mucosite coloca-os em risco para o desenvolvimento de peri-implantite; II) Acúmulo de placa bacteriana foi estabelecido como um fator etiológico primário para o desenvolvimento de doenças peri-implantares; III) Tabagismo foi colocado como um fator modificador para o desenvolvimento dessas doenças; IV) excesso de cimento na mucosa peri-implantar foi postulado como um fator de risco; V) controle de placa por parte do paciente demonstrou-se como uma medida preventiva efetiva; VI) consultas regulares e intervenções profissionais foram capazes de reduzir sinais clínicos de inflamação; VII) medidas adicionais como utilização de antissépticos

buciais, antibióticos locais ou sistêmicos não pareceram ser efetivas na redução dos sinais de inflamação (DAUGELA; CICCÌÙ; SAULACIC, 2016).

Sabe-se que as espécies bacterianas da doença peri-implantar são muito semelhantes às aquelas encontradas na doença periodontal, ou seja, em sua maioria são bactérias gram negativas anaeróbias. As infecções peri-implantares também são associadas a distintos microorganismos, como *peptostreptococci* ou *staphylococci* (MOMBELLI; DÉCAILLET, 2011). Análises moleculares e metagenômicas também demonstraram que microorganismos envolvidos na peri-implante são bacilos aeróbios gram-negativos, espécies anaeróbicas facultativas, espécies black-pigmented, bacilos móveis e bactérias como *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium necrophorum* e *Campylobacter rectus* (CHARALAMPAKIS; BELIBASAKIS, 2015). Como forma de encontrar uma alternativa para prevenção das doenças peri-implantares, alguns estudos propuseram tratamentos de superfície de pilares protéticos com agentes biocidas para prevenção das doenças peri-implantares (SUGAWARA et al., 2016; XING et al., 2015). Outra estratégia para prevenção dessas doenças está no desenvolvimento de materiais com propriedades físico-químicas que contribuam para a integração dos tecidos moles, isolando e protegendo os implantes e o osso do ambiente oral (WEI et al., 2007).

Nesse contexto, torna-se importante citar o composto químico furanona, de crescente importância terapêutica. Está presente em agentes bioativos de origem natural e sintética. Há relatos na literatura de suas propriedades analgésica, anti-inflamatória, anti-cancerígena, anti-convulsivante, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, entre outras (HUSAIN et al., 2019). Na área de Implantodontia, alguns estudos já utilizaram tal composto para produção de revestimento de implantes (CHENG et al., 2012, 2021; KANG et al., 2019). Por exemplo, nanoesferas de ácido polilático foi utilizado para incorporação de furanonas ((*Z*-)-4-bromo-5-(bromomethylene)-2(5H)-furanone) e posterior revestimento de titânio. O estudo demonstrou que houve liberação do antibacteriano por até 60 dias, apresentando ação antibacteriana contra as espécies *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (CHENG et al., 2021). Assim, furanonas emergem como possíveis auxiliares para prevenção e tratamento das doenças peri-implantares.



## 6 MATERIAIS

### 6.1 MATÉRIAS PRIMAS E REAGENTES

As principais matérias primas e reagentes utilizados para produção das amostras nesse estudo estão descritas na Tabela 1. Fotografias de PEEK e de NASF podem ser observadas nas Figuras 3 e 4, respectivamente.

Tabela 1: principais matérias primas e reagentes utilizadas na pesquisa.

<b>Material</b>	<b>Fornecedor/Marca</b>	<b>Forma</b>	<b>Tratamento adicional</b>
Poli-éter-éter-cetona	Acnis do Brasil (Sorocaba, São Paulo, Brasil)	Barra de PEEK diâmetro 8,00mm (VESTAKEEP I 4 R - ASTM F2026), 200g	Moagem
Poli-éter-éter-cetona	Invibio, Batch: D0602, grau NII	<i>Pellets</i>	Sulfonação
Fibras Naturais de Sílica Amorfa	Silexil (Cerâmica São Caetano, Grupo Magnesita S.A.)	Fibras	Não se aplica (N.A.)
Ácido sulfúrico 98%	Synth	Líquido	N.A.
Dimetil-sulfóxido	Synth	Líquido	N.A.
2(5H)-Furanone - 1G	Sigma-Aldrich Brasil LTDA	Líquido	Diluição em álcool e subsequente incorporação em SPEEK/DMSO



Figura 3: PEEK (VESTAKEEP I 4 R - ASTM F2026), após moagem.



Figura 4: Fibras naturais de sílica amorfa, previamente à mistura com PEEK;

## 6.2 LINHAGEM CELULAR

A linhagem celular utilizada nesse estudo para análise de citotoxicidade é descrita na Tabela 2.

Tabela 2: linhagem celular utilizada para teste de citotoxicidade.

<b>Linhagem</b>	<b>Fonte</b>	<b>Cultura e Armazenamento</b>	<b>Laboratório</b>
Células tronco provenientes de dentes decíduos esfoliados (SHED)	As SHED são provenientes do Centro de Processamento de Células Curityba Biotech™	DMEM com 10% de SFB (DMEM não osteogênico); 37 °C em atmosfera com 5% de CO <sub>2</sub> .	Laboratório de Virologia Aplicada (LVA, UFSC)

## 7 MÉTODOS

### 7.1 PRODUÇÃO DAS AMOSTRAS

#### 7.1.1 Produção de amostras de PEEK:

Um molde para injeção foi produzido para confecção de amostras na dimensão de 5.3 x 2 mm. As amostras de PEEK (n = 320) foram produzidas no Instituto Tecnológico do SENAI (Joinville, SC), por micro-injeção. O equipamento utilizado foi uma micro-injetora (Allrounder 270 A AllDrive, Arburg, Alemanha), com aquecimento de 350 °C. Metade das amostras produzidas foi então adicionalmente imersa em ácido sulfúrico individualmente por 5 minutos em agitação de 210 rpm em temperatura ambiente, conforme descrito por ZHAO et al, 2013 (ZHAO et al., 2013). As amostras de PEEK puro intitulam-se PEEK, enquanto as amostras de PEEK com tratamento ácido intitulam-se PEEK-ac.

#### 7.1.2 Produção dos compósitos PEEK/NASF

A mistura do PEEK com as NASF, numa proporção 70:30 de volume (PEEK:NASF) deu-se a partir de uma moagem a seco, com auxílio de um gira-jarro (modelo CT-240, Servitech) e 50 bolas densas de zircônia com diâmetro igual a 4mm. A moagem foi feita na velocidade de rotação de 180 RPM por 1h. Observa-se, na Figura 5, o PEEK após sua mistura ao NASF.

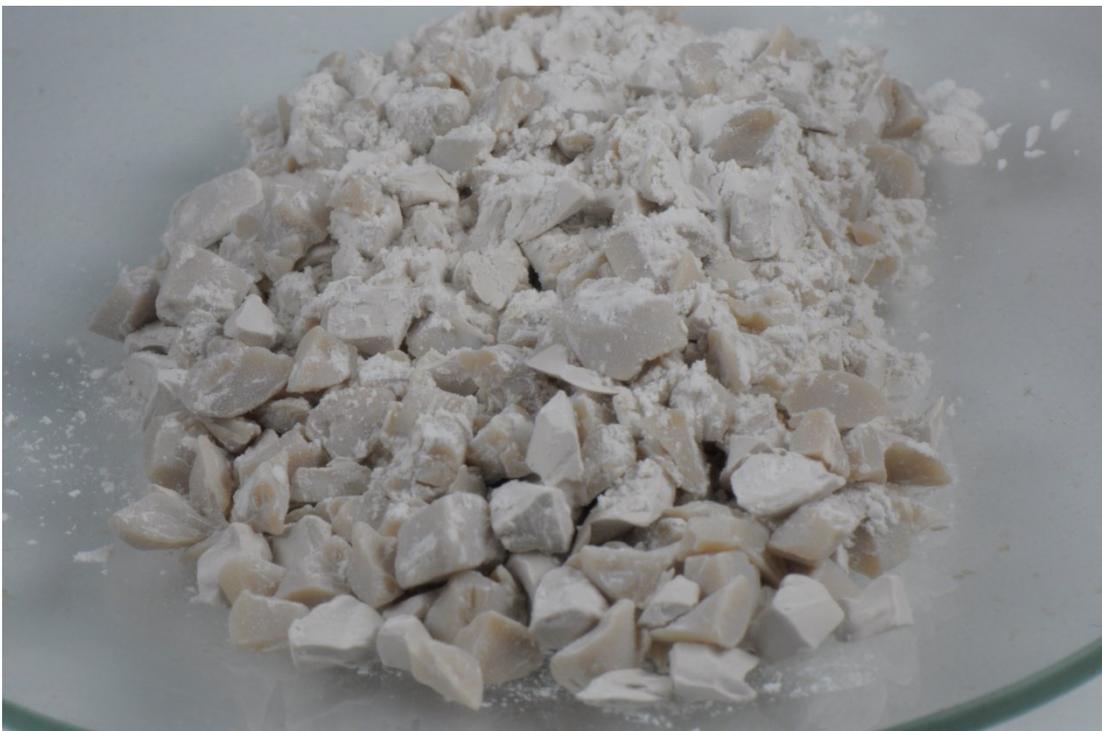


Figura 5: NASF misturado ao PEEK, previamente à microinjeção.

Por fim, as amostras de PEEK/NASF foram produzidas no Instituto Tecnológico do SENAI (Joinville, SC), por micro-injeção, com a utilização do mesmo molde e equipamento que produziu as amostras de PEEK (Figura 6). Contudo, algumas alterações nos parâmetros foram necessárias, como utilização de temperatura de 450 °C. Metade das amostras produzidas foi então adicionalmente imersa em ácido sulfúrico individualmente por 5 minutos em agitação de 210 rpm em temperatura ambiente, conforme descrito por ZHAO et al, 2013 (PEEK/NASF-ac) (ZHAO et al., 2013). As amostras de PEEK/NASF sem tratamento adicional intitulam-se PEEK/NASF, enquanto as amostras de PEEK com tratamento ácido intitulam-se PEEK/NASF-ac.



Figura 6: Amostras produzidas por microinjeção;

### 7.1.3 Síntese de SPEEK e incorporação de furanonas:

PEEK de grau biomédico foi funcionalizado por meio do processo de sulfonação utilizando ácido sulfúrico 98%. Para tanto, em um balão volumétrico, 1 g de grânulos de PEEK foi misturado a 25 mL de ácido sulfúrico em agitação constante durante 18 horas. A mistura foi então aquecida a 50 °C durante 1 hora num agitador (C MAG HS 7 Control, IKA).

Subsequentemente, a solução foi vertida em um *beaker* contendo água destilada gelada, em agitação constante, na qual o SPEEK foi precipitado. O produto final foi filtrado e lavado com água destilada até a neutralização do pH do meio. Assim, SPEEK foi seco em um forno a vácuo (Tecnal, TE-395), a 80 °C, durante 72 h. Após a secagem, SPEEK foi dissolvido em dimetilsulfóxido (SPEEK/DMSO) em uma concentração de 10% massa/volume. O agitador foi utilizado para obtenção de uma solução homogênea. A furanona sintética foi dissolvida em álcool 95% e mantida em -20 °C. Subsequentemente a solução de estoque de furanonas foi diluída em SPEEK/DMSO em uma concentração de 10 µg/ml.

#### 7.1.4 Preparação final das amostras:

Metade das amostras de PEEK, de PEEK/NASF, de PEEK-ac e de PEEK/NASF-ac foram revestidos, através da técnica de *dip coating*, por filmes poliméricos de SPEEK/DMSO embebidos com furanonas. Para secagem, as amostras foram colocadas em um forno a vácuo, a 60 °C, por 72h. Para os ensaios biológicos, as amostras foram esterilizadas com óxido de etileno (Sterilab, Curitiba, Brasil). A nomenclatura das amostras finais encontra-se descrita na Tabela 3, enquanto o fluxograma de processamento é exposto na Figura 7.

Tabela 3: Nomenclatura e descrição das amostras produzidas

Nomenclatura	Descrição	N
1. PEEK	Amostras de PEEK puro	80
2. PEEK/NASF	Compósitos de PEEK/NASF	80
3. PEEK-ac	Amostras de PEEK adicionalmente tratadas com ácido sulfúrico	80
4. PEEK/NASF-ac	Compósitos de PEEK/NASF adicionalmente tratados com ácido sulfúrico	80
5. PEEK-sf	PEEK revestido com filme de SPEEK/DMSO enriquecido com furanonas	80
6. PEEK-ac-sf	PEEK tratado com ácido sulfúrico e revestido com filme de SPEEK/DMSO enriquecido com furanonas	80
7. PEEK/NASF-sf	Compósito de PEEK/NASF revestido com filme de SPEEK/DMSO enriquecido com furanonas	80
8. PEEK/NASF-ac-sf	Compósito de PEEK/NASF tratado com ácido sulfúrico e revestido com filmes de SPEEK/DMSO enriquecido com furanonas	80

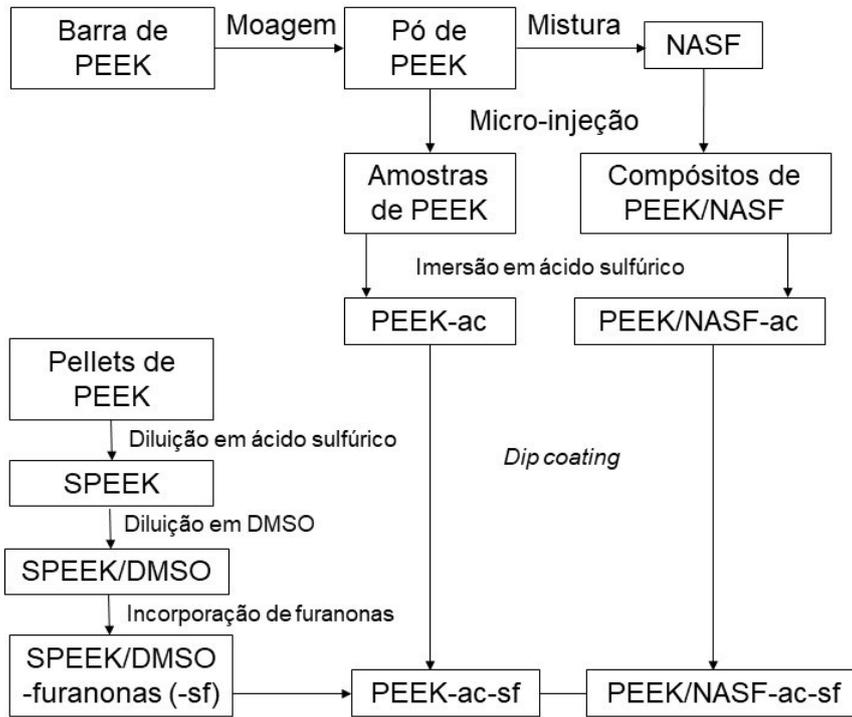


Figura 7: Fluxograma de processamento.

## 7.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DE SUPERFÍCIE

### 7.2.1 Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR):

Caracterização por FTIR foi realizada por absorvância, com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , utilizando o equipamento AGILENT TECHNOLOGIES – Cary 660 FTIR, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os dados foram computador utilizando o software Origin 8.0. As seguintes amostras foram caracterizadas por FTIR: PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf.

### 7.2.2 Difração de raios-X (DRX):

As amostras dos grupos PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf tiveram suas varreduras realizadas em triplicata, em um difratômetro Philips X'Pert (LabMat, UFSC), por radiação de cobre, o qual operou em 40kV e 30mA.

### 7.2.3 Microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de raios X por dispersão em energia:

A análise química dos constituintes das amostras, antes e após os testes de bioatividade, foi realizada através de microscópio eletrônico de varredura (MEV), equipado com detectores para espectrometria por dispersão de energia (EDS - Energy-Dispersive Spectroscopy). Este, permite a microanálise ao captar o resultado das interações dos elétrons primários com as superfícies das amostras, sendo os raios-x analisados e interpretados por detectores da sonda possibilitando análise quantitativa e qualitativa. As seguintes amostras foram analisadas: PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf.

### 7.2.4 Análise da rugosidade e do ângulo de contato:

A rugosidade foi mensurada utilizando o parâmetro  $Ra$ , em um perfilômetro (DektakXT Profilometer), localizado no departamento de química da UFSC. O ângulo de contato foi avaliado com água destilada, de acordo com o método de gotejamento em um goniômetro (Ramé-Hart Instrument Co.- modelo Ramé-Hart 250), no Laboratório de Materiais (LabMat, UFSC). Essas análises foram realizadas em triplicata para as seguintes amostras: PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf.

### 7.3 ANÁLISES BIOLÓGICAS

#### 7.3.1 Avaliação da bioatividade:

Uma solução de fluido corporal simulado (SBF) foi preparada de acordo com o método descrito por Kokubo (KOKUBO; TAKADAMA, 2006). Amostras dos grupos PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac tiveram sua bioatividade avaliada. As amostras foram pesadas previamente ao experimento e então imersas em SBF a 37 °C por 3, 7, 14 e 21 dias, com pesagem adicional ao final do experimento. Os espécimes foram lavados gentilmente com água destilada e então foram secos. Então foram recobertos por uma fina camada de ouro para serem caracterizados por EDX e MEV, conforme descrito no item 7.2.3.

#### 7.3.2 Avaliação da citotoxicidade:

A avaliação da citotoxicidade dos grupos PEEK, PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf foi analisada por meio do ensaio colorimétrico MTT *3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide* (CellTiter 96®, Promega). Os tempos experimentais utilizados foram de 1, 3 e 7 dias. Células tronco originadas de dentes decíduos esfoliados foram utilizadas (SHED). DMEM suplementado com 10% de FBS foi utilizado para a cultura celular das SHEDS. As células foram colocadas no poço de cultura de células de 96 poços numa densidade de  $7 \times 10^3$  células por poço, numa temperatura de 37°C, com 5% de CO<sub>2</sub>. PEEK foi considerado o grupo controle (100% de viabilidade). Para os testes colorimétricos, a solução de MTS foi dispensada nos poços e incubadas de acordo com as recomendações do fabricante. A absorbância foi medida em 490 nm, com a utilização de um espectrofotômetro (Infinite M200, TECAN, Austria GmbH). A porcentagem de células viáveis foi calculada em relação ao grupo controle PEEK.

### 7.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Análise quantitativa e descritiva das observações foi realizada, com o auxílio da obtenção de gráficos e tabelas. Complementarmente, comparações entre grupos e análise estatística dos dados obtidos foi executada utilizando o teste *t de student* para variáveis com duas populações, enquanto a análise de variância ANOVA *one-way* seguida de teste de *Tukey* foi utilizada quando mais de duas populações estavam presentes. Para ambas as análises, um nível de significância de 95% foi utilizado.

## 8 RESULTADOS

### 8.1 CARACTERIZAÇÃO

#### 8.1.1 FTIR

Bandas convencionalmente associadas à cadeia aromática de PEEK são observadas em todos os grupos analisados (925, 1158, 1490, 1594, 1650  $\text{cm}^{-1}$ ). Por outro lado, bandas características da presença de grupamentos sulfônicos (709, 1024, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ), derivados do tratamento com ácido sulfúrico, não foram observados nos grupos esperados (PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-ac-sf). Da mesma forma, bandas características da presença de sílica (790, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ) não foram observadas nos compósitos (PEEK/NASF, PEEK/NASF-ac, PEEK/NASF-sf, PEEK/NASF-ac-sf). A presença de furanonas foi confirmada pela presença da banda 850  $\text{cm}^{-1}$  nos grupos PEEK-sf, PEEK/NASF-sf, PEEK-ac-sf e PEEK/NASF-ac-sf. Observa-se que a maior diferença entre os diferentes métodos de produção das amostras não resultou na presença de novas bandas e sim no aumento ou diminuição da intensidade de bandas específicas, como a localizada nos seguintes pontos: 925, 1158, 1490, 1594 e 1650  $\text{cm}^{-1}$ . Os resultados acima descritos estão evidenciados na Figura 8.

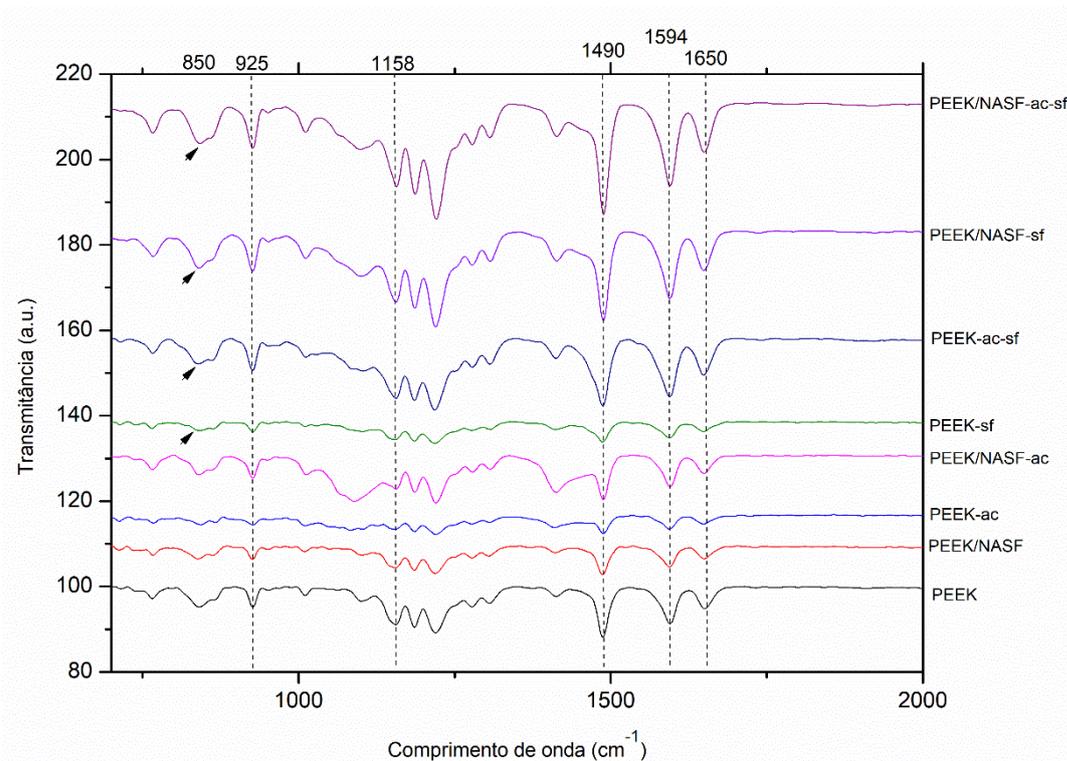


Figura 8: Espectro FTIR dos grupos analisados.

### 8.1.2 DRX

A semi-cristalinidade de PEEK e dos compósitos de PEEK/NASF, com tratamento de ácido sulfúrico e/ou revestimento de filmes poliméricos–*sf* foi comprovada por meio da análise de difratometria de raios-X, como observado na Figura 9. Observa-se padrões de cristalinidade semelhantes entre os grupos analisados, com picos cristalinos em  $2\theta$  localizados principalmente na região de 20 e 25°.

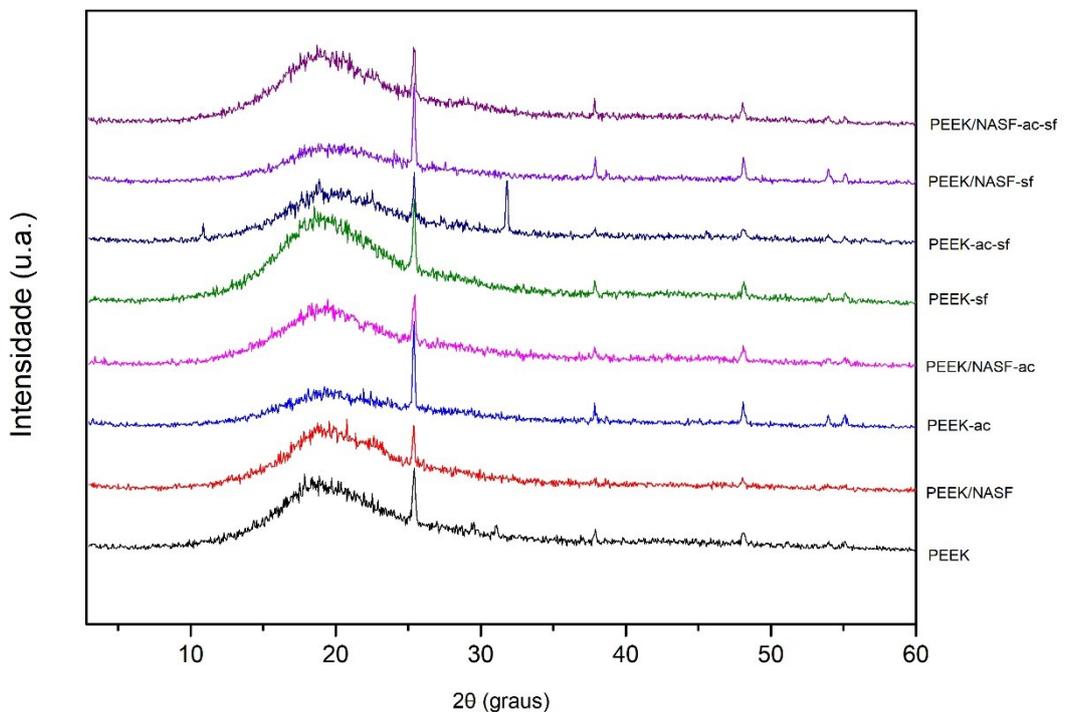


Figura 9: Padrões de difração de raios-X dos grupos analisados.

### 8.1.3 MEV

Imagens de microscopia eletrônica de varredura, obtidas do grupo controle PEEK, evidenciam uma superfície homogênea, conforme observado nas imagens dispostas na Figura 10 (A, B e C). Além disso, o espectro EDX evidenciou a presença de elementos associados à cadeia aromática principal do polímero, ou seja, carbono e oxigênio (Figura 9, D). As imagens de MEV obtidas do grupo PEEK/NASF também demonstram uma superfície homogênea, porém, as fibras naturais de sílica amorfa são facilmente visualizadas na matriz do polímero, conforme observado na Figura 11 (A, B e C). O espectro EDX desse grupo mostra a presença não apenas de carbono e oxigênio, como também de silício (Figura 11, D). As imagens obtidas do grupo

PEEK-ac evidenciam uma superfície menos homogênea, a qual apresenta aparente porosidade, caracterizada por micro orifícios circulares (Figura 11, A, B e C). O espectro EDX desse grupo evidencia a presença de carbono, oxigênio, como também de enxofre (Figura 12, D). Por sua vez, as imagens obtidas de PEEK/NASF-ac também evidenciam essa superfície micro porosa, bem como é possível visualizar as fibras naturais de sílica amorfa incorporadas na matriz do polímero (Figura 13, A, B, C). O espectro EDX evidencia a presença dos elementos carbono, oxigênio, silício e enxofre.

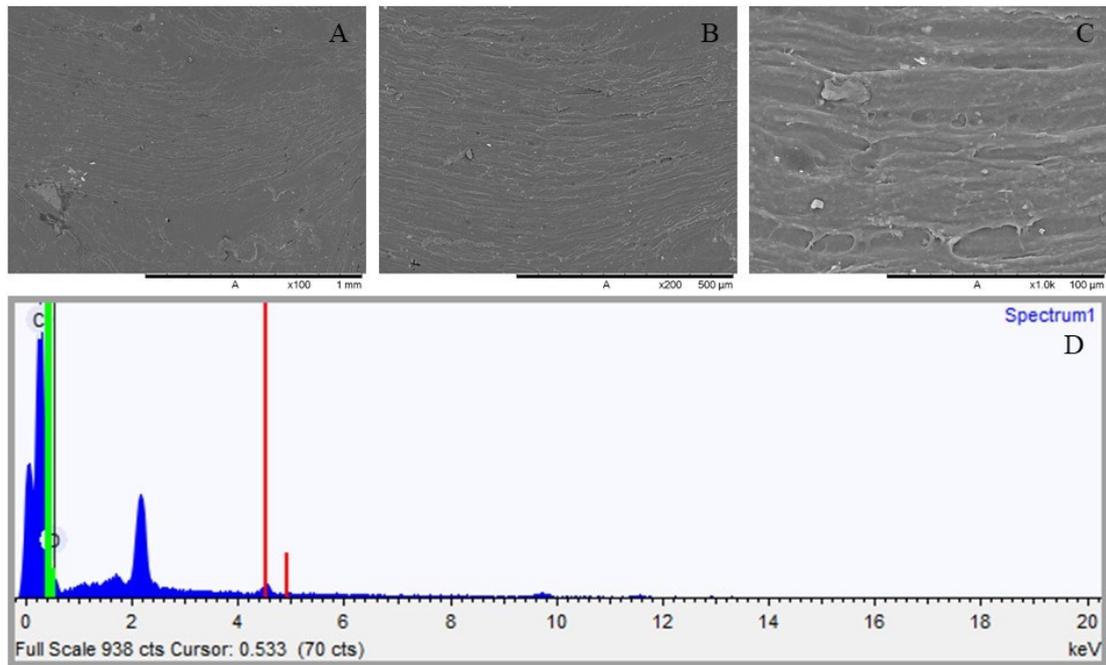


Figura 10: Imagens de MEV de amostras de PEEK nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D).

Figura 9:

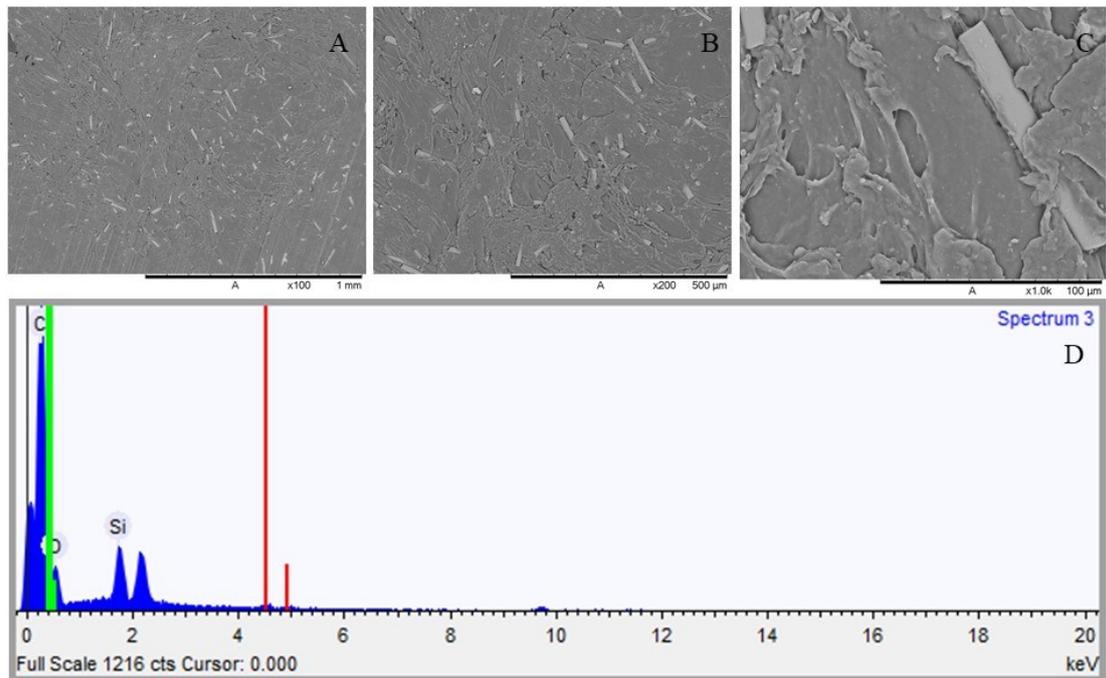


Figura 11: Imagens de MEV de amostras de PEEK/NASF nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D).

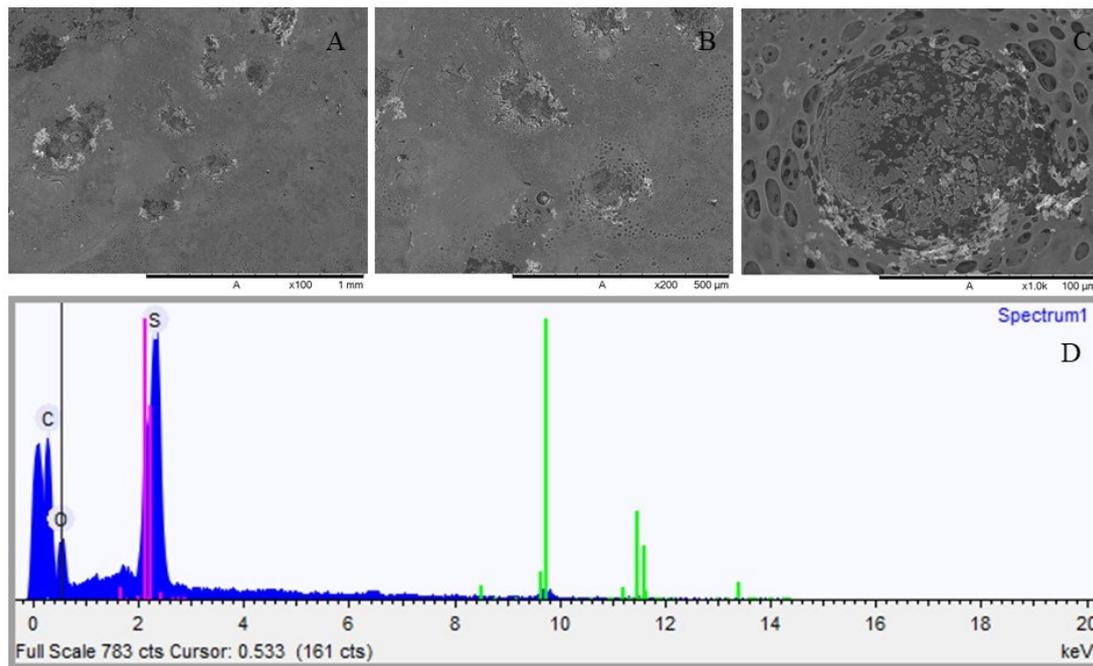


Figura 12: Imagens de MEV de amostras de PEEK-ac nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D).

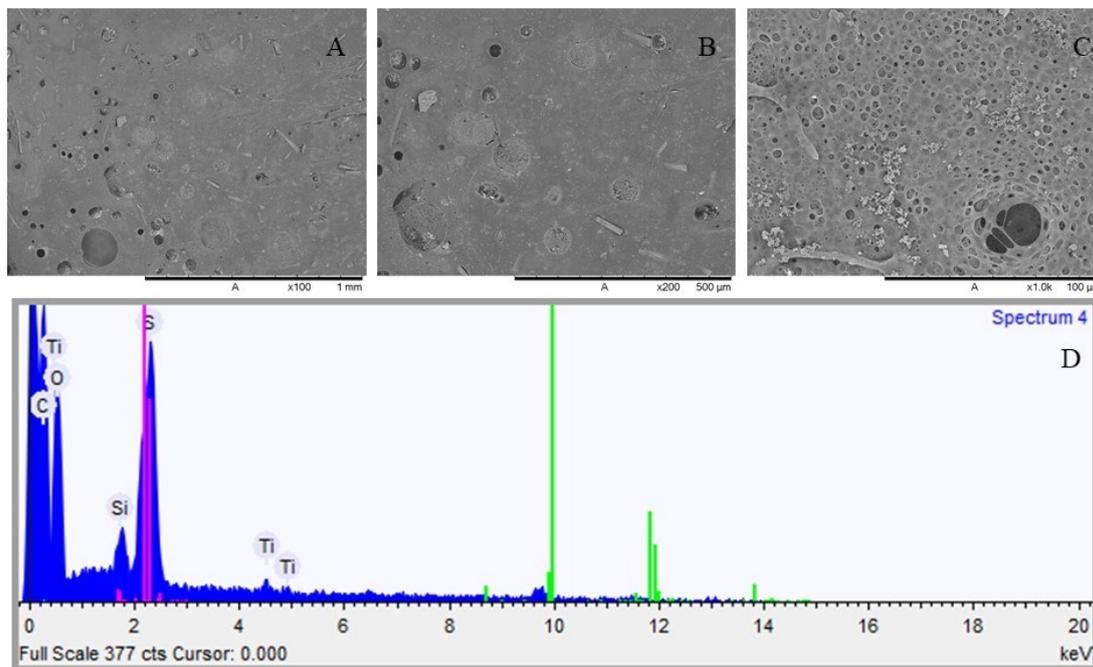


Figura 13: Imagens de MEV de amostras de PEEK/NASF-ac nos aumentos de 100 (A), 200 (B) e 1000x (C). Espectro EDX evidenciando os elementos químicos presentes nas amostras (D).

### 8.1.4 Análise da rugosidade e do ângulo de contato:

A rugosidade média dos grupos foi avaliada e a média do parâmetro  $Ra$ , mensurado em micrômetros encontra-se disposta na Tabela 4. A análise estatística ANOVA *one-way* foi realizada, seguida do teste de *Tukey*. Num nível de significância de 95%, apenas o grupo PEEK/NASF-sf demonstrou-se estatisticamente diferente do grupo controle PEEK.

Tabela 4: : Média e erro padrão dos grupos analisados, quanto ao parâmetro  $Ra$ . 0 significa sem diferença estatística, enquanto 1 significa que foi observada diferença estatística em relação ao grupo controle PEEK ( $p=0.05$ )

GRUPO	MÉDIA ( $\mu\text{m}$ )	DESVIO PADRÃO	Diferença estatística
PEEK	1,2	0,7	-
PEEK/NASF	2,9	1,1	0
PEEK-ac	2,6	0,5	0
PEEK/NASF-ac	2,2	0,6	0
PEEK-sf	1,2	0,6	0
PEEK-ac-sf	2,4	0,6	0
PEEK/NASF-sf	4,1	0,8	1
PEEK/NASF-ac-sf	2,7	0,7	1

O ângulo de contato dos grupos foi analisado e a média, em graus, encontra-se disposta na Tabela 5, enquanto as fotografias obtidas durante a análise encontram-se expostas na Figura 14. A análise estatística ANOVA *one-way* foi realizada, seguida do teste de *Tukey*. Num nível de significância de 95%, os grupos PEEK-sf e PEEK/NASF-sf demonstraram-se estatisticamente diferente do grupo controle PEEK.

Tabela 5: Média e erro padrão dos grupos analisados, quanto ao ângulo de contato. 0 significa sem diferença estatística, enquanto 1 significa que foi observada diferença estatística em relação ao grupo controle PEEK ( $p=0.05$ ).

GRUPO	MÉDIA( $^{\circ}$ )	DESVIO PADRÃO	Diferença estatística
PEEK	84,9	4,7	-
PEEK/NASF	87,2	7,1	0
PEEK-ac	74,2	8,5	0
PEEK/NASF-ac	76,4	5,6	0
PEEK-sf	98	5,4	1
PEEK-ac-sf	85,2	5,7	0
PEEK/NASF-sf	72	4,5	1
PEEK/NASF-ac-sf	76,4	8	0

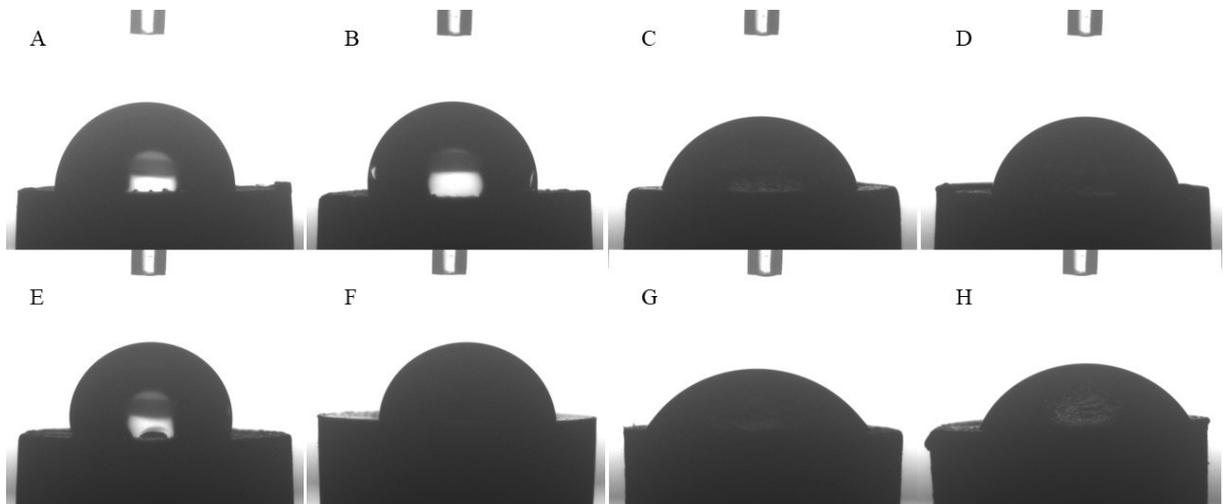


Figura 14: Imagens dos ângulos de contato obtidos dos grupos A) PEEK; B) PEEK/NASF; C) PEEK-ac; D) PEEK/NASF-ac; E) PEEK-sf; F) PEEK-ac-sf; G) PEEK/NASF-sf; PEEK/NASF-ac-sf

## 8.2 ANÁLISES BIOLÓGICAS

### 8.2.1 Bioatividade

As amostras tiveram seus pesos mensurados, em gramas, antes e após 3, 7, 14 e 21 dias. Suas médias e desvios padrões são exibidas na Tabela 6. Houve diferença estatística ( $p < 0,01$  – Teste *t student*) entre as médias dos pesos do dia 0 e as médias dos pesos do dia 21 para o grupo PEEK/NASF (0,045 e 0,0615g respectivamente), bem como entre as médias dos pesos do dia 0 e as médias dos pesos dos dias 7 e 14 para o grupo PEEK/NASF-ac (0,057; 0,054 e 0,064g, respectivamente).

Tabela 6: Média dos pesos das amostras, em gramas, nos tempos experimentais 0, 3, 7, 14 e 21 dias. Asterisco significa diferença estatística em relação ao tempo 0 para o mesmo grupo ( $p < 0,05$ ).

GRUPO	0	3	7	14	21
PEEK	0,047 ± 0,002	0,052 ± 0,006	0,050 ± 0,002	0,050 ± 0,016	0,054 ± 0,000
PEEK/NASF	0,045 ± 0,002	0,055 ± 0,002	0,050 ± 0,005	0,060 ± 0,002	0,0615 ± 0,003*
PEEK-ac	0,057 ± 0,002	0,049 ± 0,009	0,054 ± 0,000	0,0573 ± 0,001	0,055 ± 0
PEEK/NASF-ac	0,057 ± 0,000	0,0541 ± 0,001	0,054 ± 0,000*	0,064 ± 0,000*	0,063 ± 0,002

Observa-se, na Figura 15, as amostras de PEEK, após imersão em SBF por 3, 7, 14 e 21 dias, nos aumentos de 200 e 1000x. Não houve formação de cristais de hidroxiapatita na superfície do material do grupo controle. Após 3 dias de imersão em SBF, visualiza-se a presença de cálcio, magnésio e sílica no espectro EDS. Nos demais tempos experimentais, visualiza-se principalmente elementos carbono e oxigênio, característicos de PEEK. Visualiza-se, na Figura 16, as amostras de PEEK/NASF, após imersão em SBF por 3, 7, 14 e 21 dias, nos aumentos de 200 e 1000x. É possível observar a presença de fibras naturais de sílica amorfa incorporadas na matriz de PEEK. Cristais de hidroxiapatita não são visualizados nas superfícies do material. O espectro EDS demonstra a presença de cálcio e fósforo nos tempos experimentais de 3 e 7 dias. A Figura 17 apresenta as imagens de MEV do grupo PEEK-ac após 3, 7, 14 e 21 dias de imersão em SBF. Formação de cristais precursores de hidroxiapatita são visualizados após 3, 7 e 14 dias de imersão na solução, sendo o cristal mais evidente apresentado após 14 dias de imersão (Figura 18F). Além dos elementos característicos de PEEK, são visualizados no espectro EDS elementos enxofre, cálcio, fósforo, potássio e sódio. Nas amostras de PEEK/NASF-ac é possível observar a formação de precursores da hidroxiapatita principalmente após 3 e 14 dias de experimento. O espectro EDS evidencia a presença de elementos químicos como carbono, oxigênio, sílica e enxofre, presentes devido ao processo de produção das amostras, como também de elementos resultantes da imersão em SBF (cálcio, fósforo e sódio).

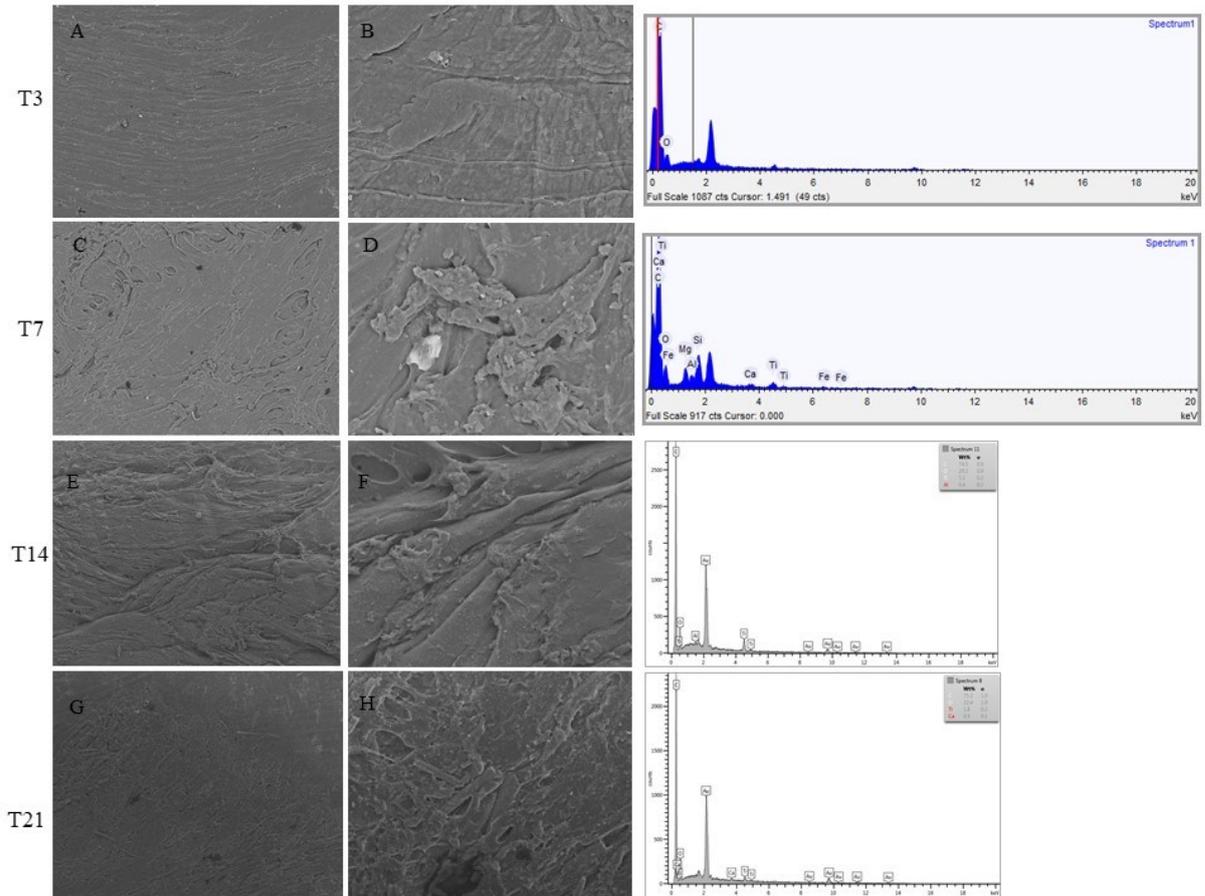


Figura 15: Amostras de PEEK nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito.

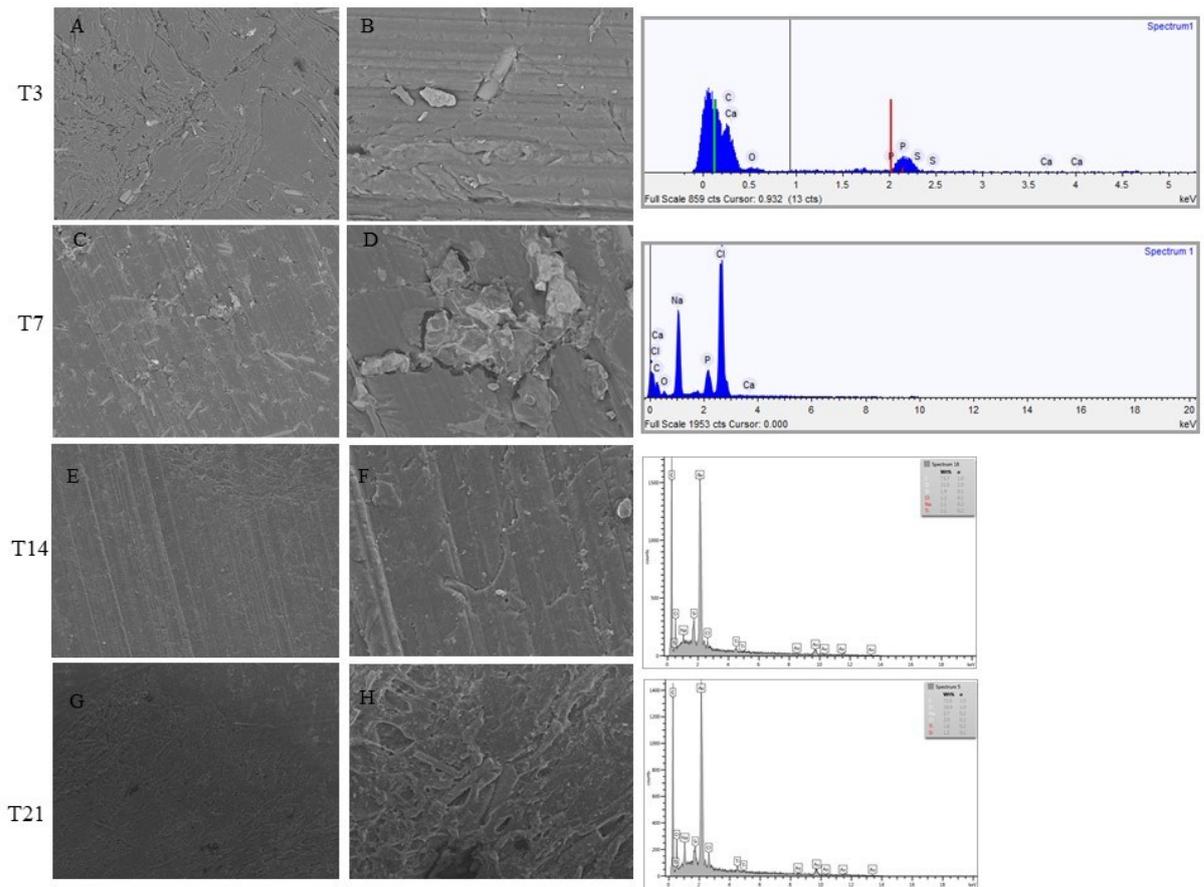


Figura 16: Amostras de PEEK/NASF nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito.

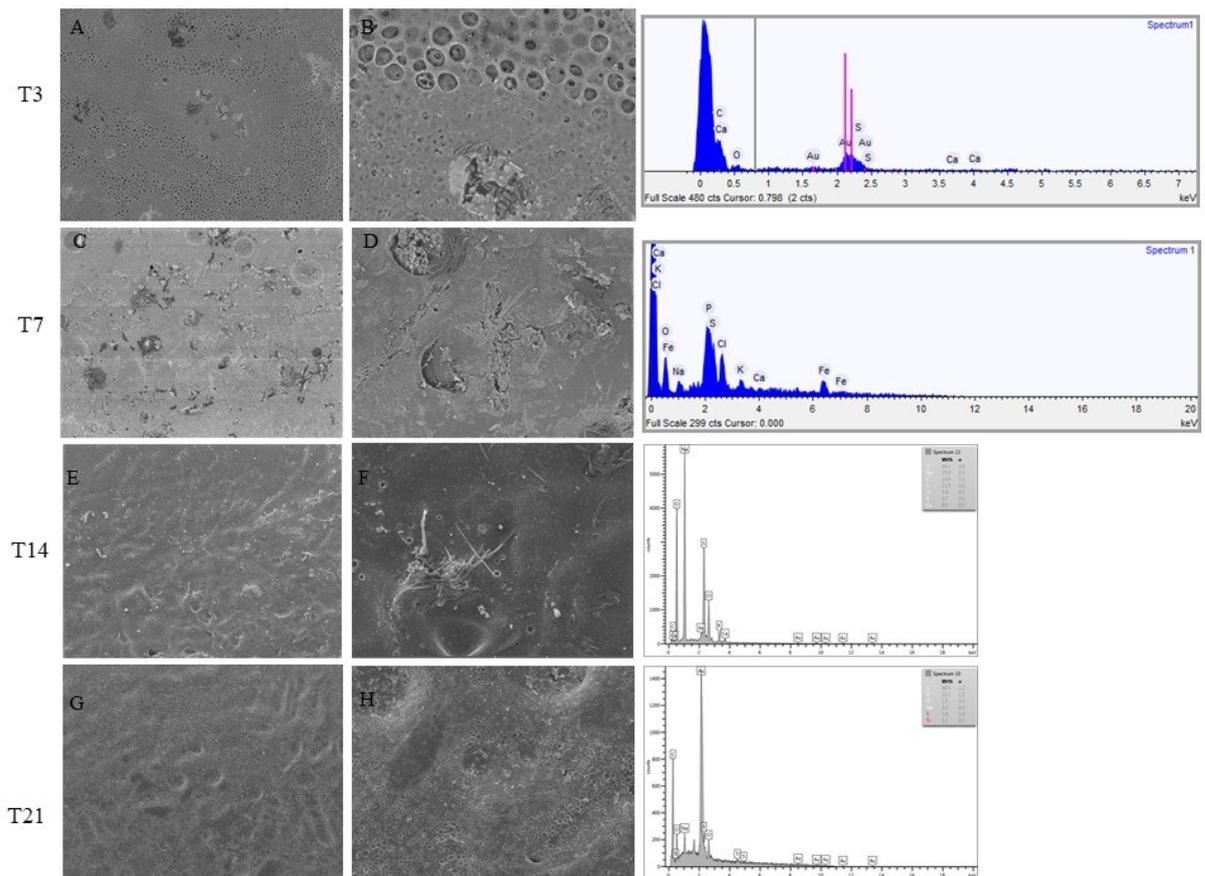


Figura 17: Amostras de PEEK-ac nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao lado direito.

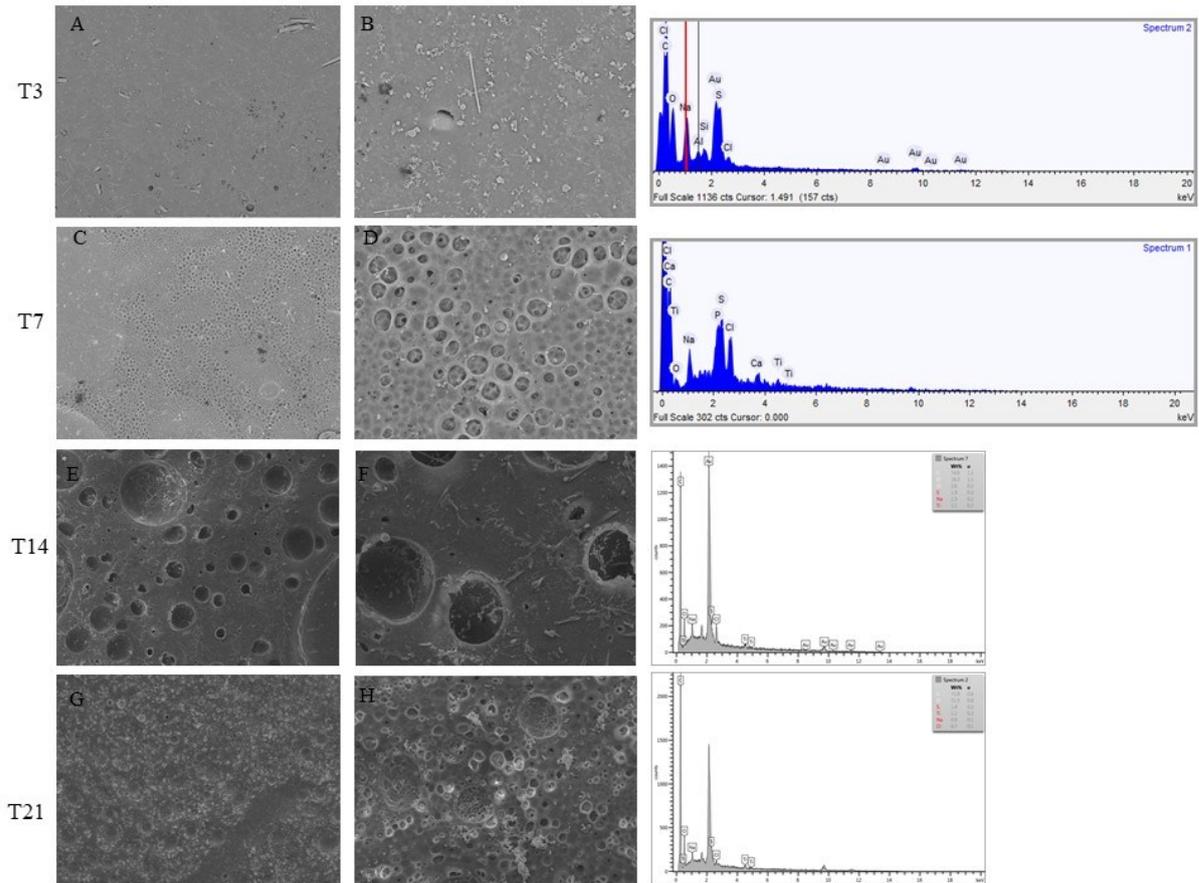


Figura 18: Amostras de PEEK/NASF-ac nos aumentos de 200 x (coluna da esquerda) e 1000 x (coluna da direita), nos tempos experimentais de 3 (A,B), 7 (C,D), 14 (F,G) e 21 dias (H,I). Em cada linha o espectro EDS para cada tempo experimental está localizado ao direito.

## 8.2.2 Citotoxicidade

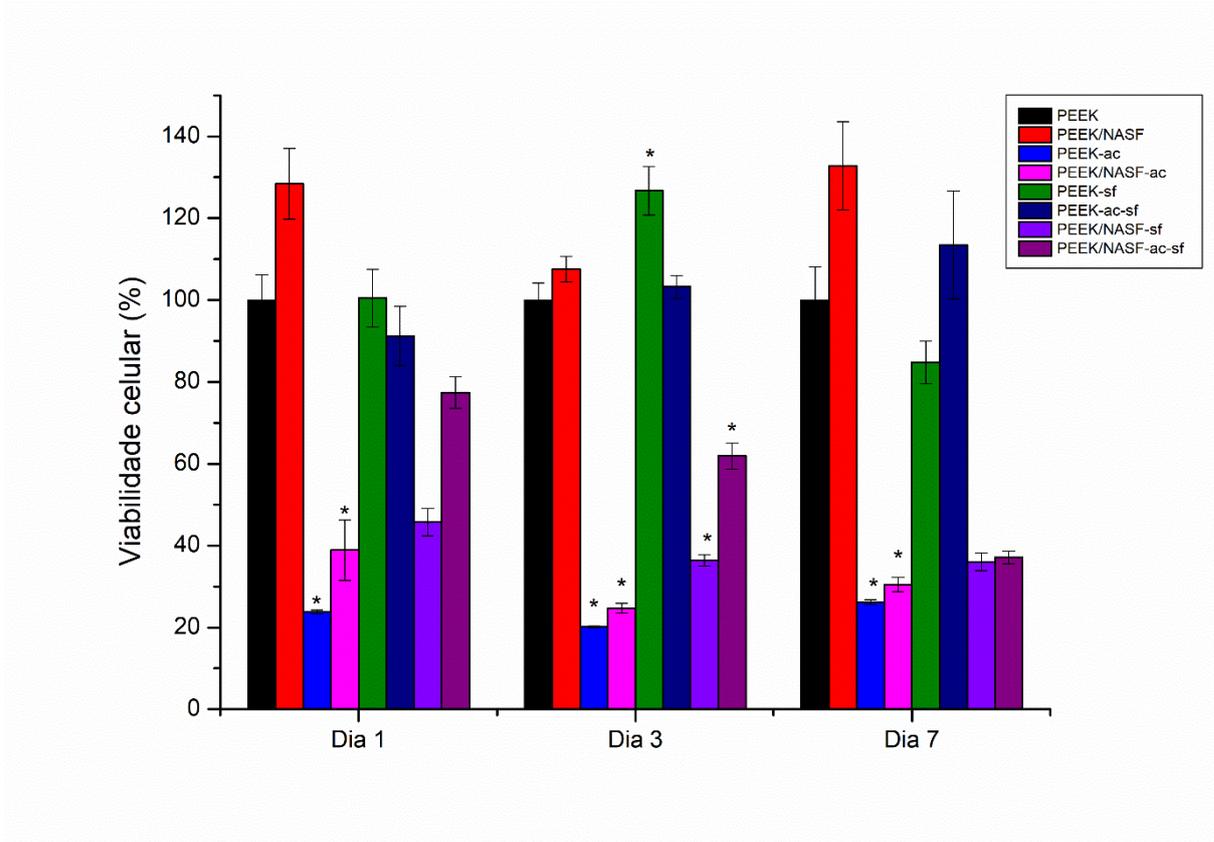


Figura 19: Viabilidade celular de SHEDs, nos tempos experimentais de 1, 3 e 7 dias, dos grupamentos analisados.

Observa-se, na Figura 19, a viabilidade celular em porcentagem das SHEDS, sendo PEEK considerado o grupo controle. Considera-se o grupo controle PEEK como 100% de viabilidade celular. Dessa forma, observa-se que os grupos PEEK/NASF e PEEK-ac-sf não apresentam diferença estatística em relação ao grupo controle em nenhum tempo experimental ( $p > 0.05$ ), tendo sua faixa de viabilidade celular variando entre 110 e 130% (PEEK/NASF) e 90-100% (PEEK-ac-sf). Os grupos PEEK-ac e PEEK/NASF-ac, por sua vez, apresentaram redução estatisticamente significativa em todos os tempos experimentais ( $p < 0.05$ ), sendo que sua viabilidade celular esteve entre 20 e 30% nos tempos experimentais (PEEK-ac) e entre 20-40% (PEEK/NASF-ac). Os grupos PEEK/NASF-sf e PEEK/NASF-ac-sf apresentam-se sem diferença estatística, quanto à viabilidade celular, nos tempos experimentais de 1 e 7 dias (viabilidade celular esteve entre 40-80% no primeiro dia para ambos os grupos e entre 30-40% no sétimo dia), enquanto no dia 3 houve redução significativa, sendo a viabilidade celular apresentada numa média que esteve entre os valores de 30 a 70% ( $p < 0.05$ ). O grupo PEEK-sf

apresentou viabilidade celular semelhante à de PEEK em 1 e 7 dias (entre 80-100%), enquanto no tempo experimental de 3 dias houve aumento dessa em sua superfície (viabilidade celular próxima à 130%), quando comparado ao grupo controle ( $p < 0.05$ ).

As imagens da Figura 20 (grupo PEEK) evidenciam a proliferação de SHEDs na superfície do polímero, em todos os tempos experimentais. As imagens da Figura 21 demonstram a proliferação de SHEDs na superfície do compósito PEEK/NASF, nos tempos de 1, 3 e 7 dias. As imagens da Figura 22 apresentam ausência de proliferação celular de SHEDs nos tempos experimentais de 1 e 3 dias. No tempo experimental de 7 dias, parece haver proliferação celular na superfície de PEEK-ac. Na Figura 23 é possível observar a superfície de PEEK/NASF-ac, na qual não é observada a proliferação celular de SHEDs em nenhum tempo experimental. As imagens apresentadas na Figura 24 demonstram a superfície de PEEK-sf colonizada por SHEDs, nos tempos experimentais de 1 e 3 dias. Já no período de 7 dias, não é possível observar tais células na superfície. As imagens da Figura 25 evidenciam as superfícies de PEEK-ac-sf com proliferação e espraiamento celular de SHEDs, em todos os tempos experimentais analisados. A Figura 26 apresenta proliferação celular de SHEDs nas superfícies de PEEK/NASF-sf nos tempos experimentais de 1 e 3 dias. Após 7 dias de análise não é possível visualizar as células na superfície. A Figura 27 apresenta as superfícies de PEEK/NASF-ac-sf, nas quais não houve proliferação celular das SHEDs.

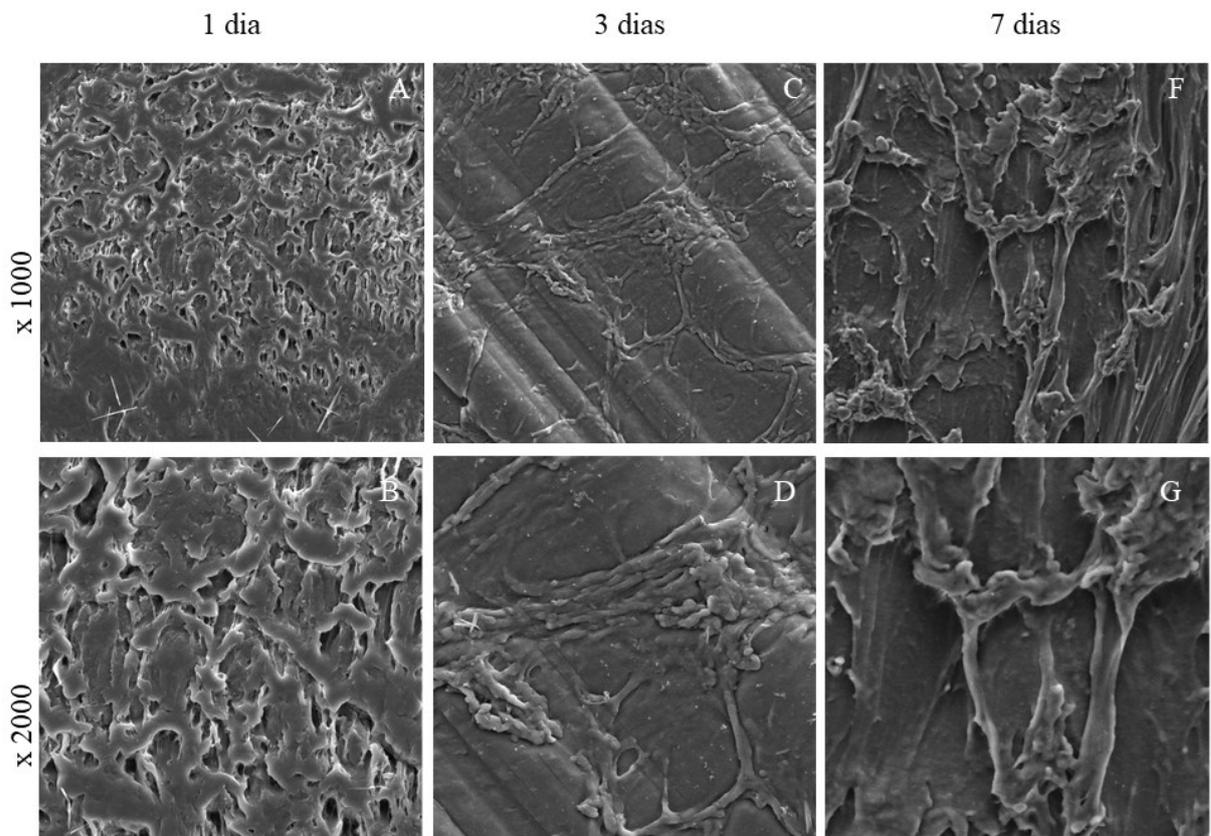


Figura 20: Imagens do grupo PEEK, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

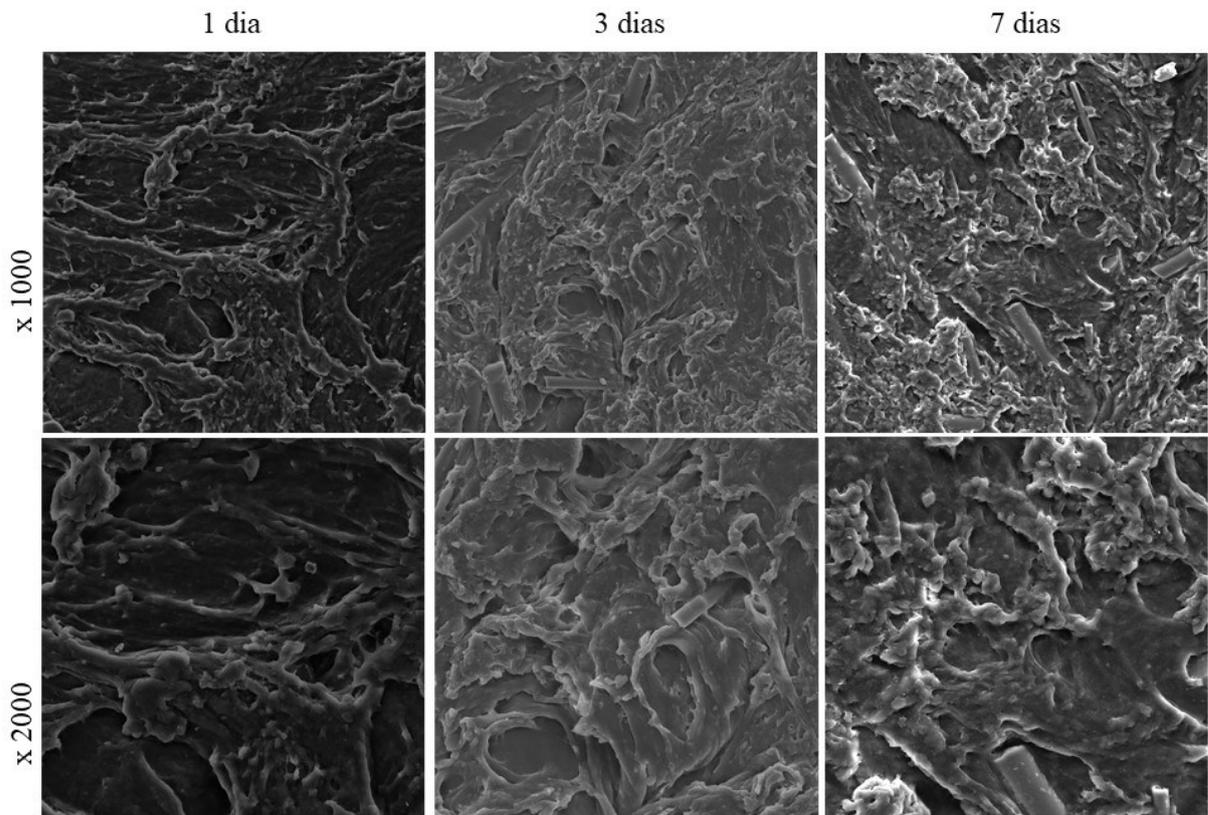


Figura 21: Imagens do grupo PEEK/NASF, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

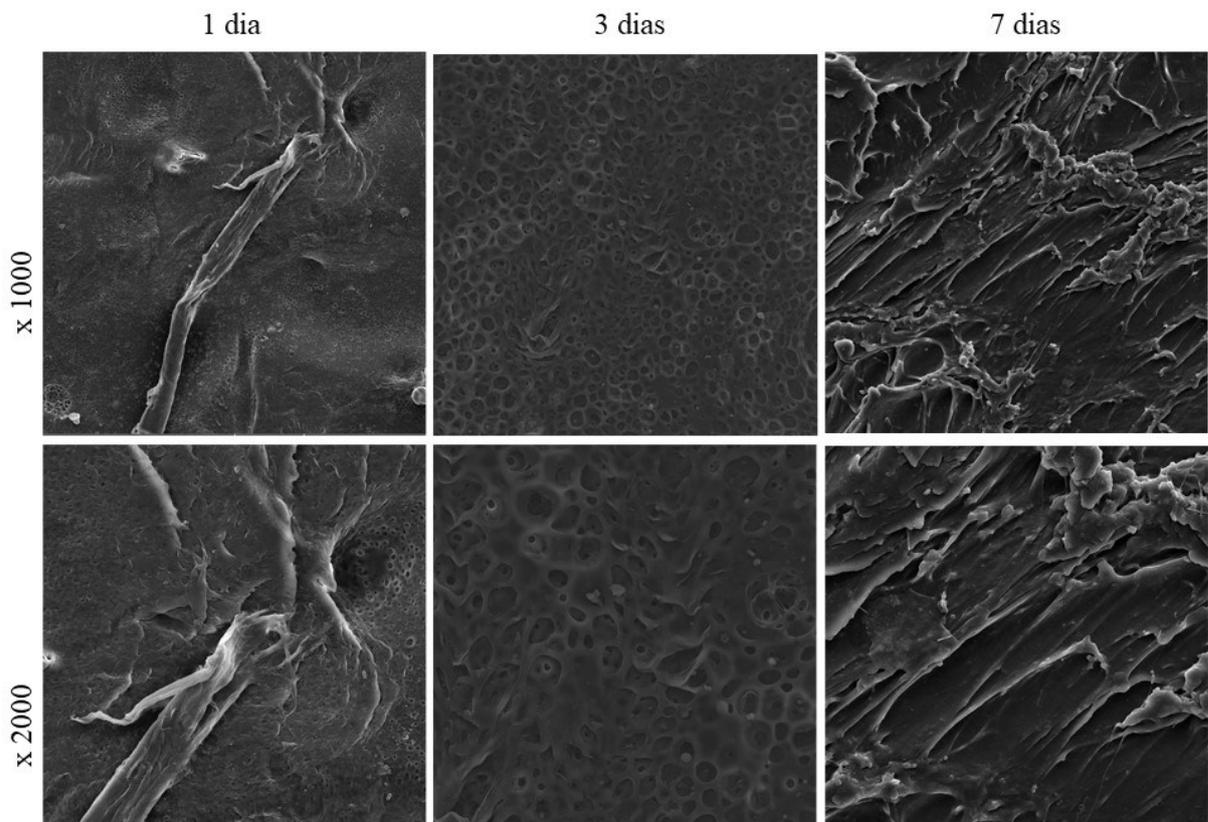


Figura 22: Imagens do grupo PEEK-ac, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

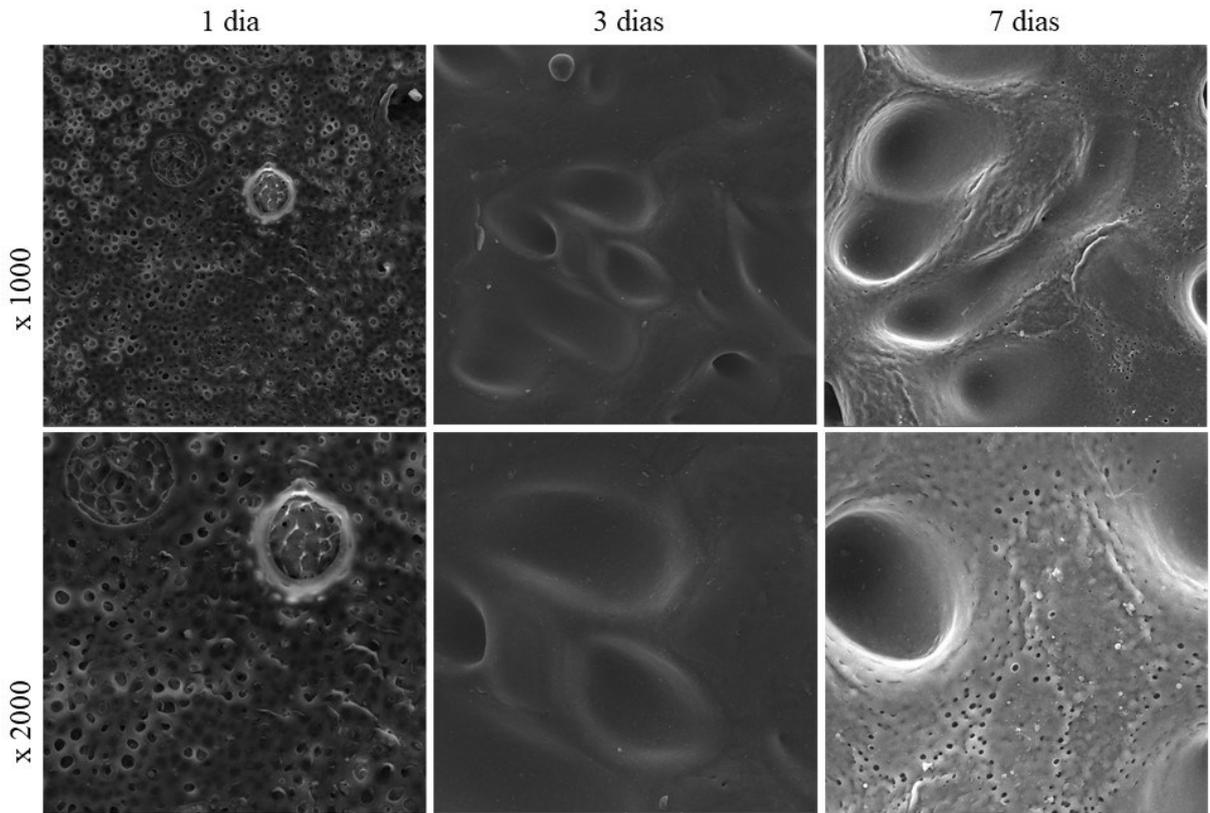


Figura 23: Imagens do grupo PEEK/NASF-ac, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

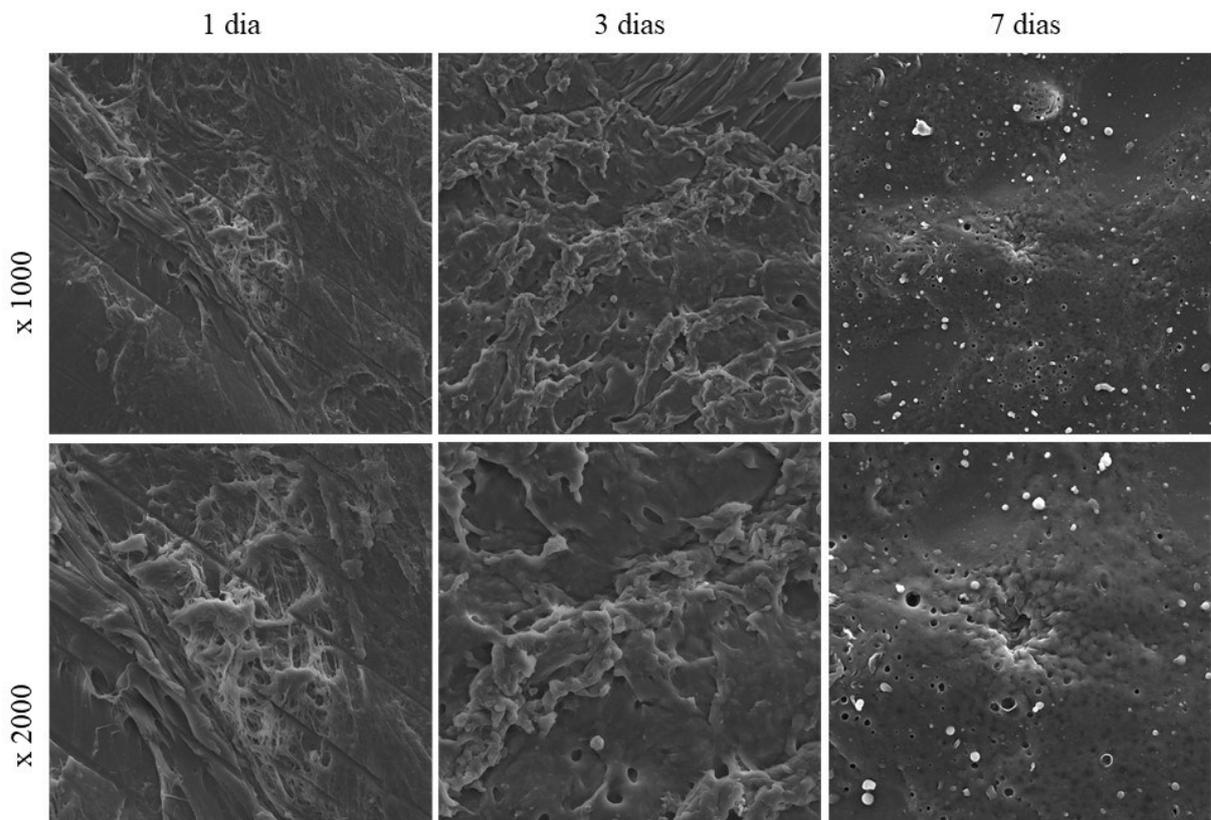


Figura 24: Imagens do grupo PEEK-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

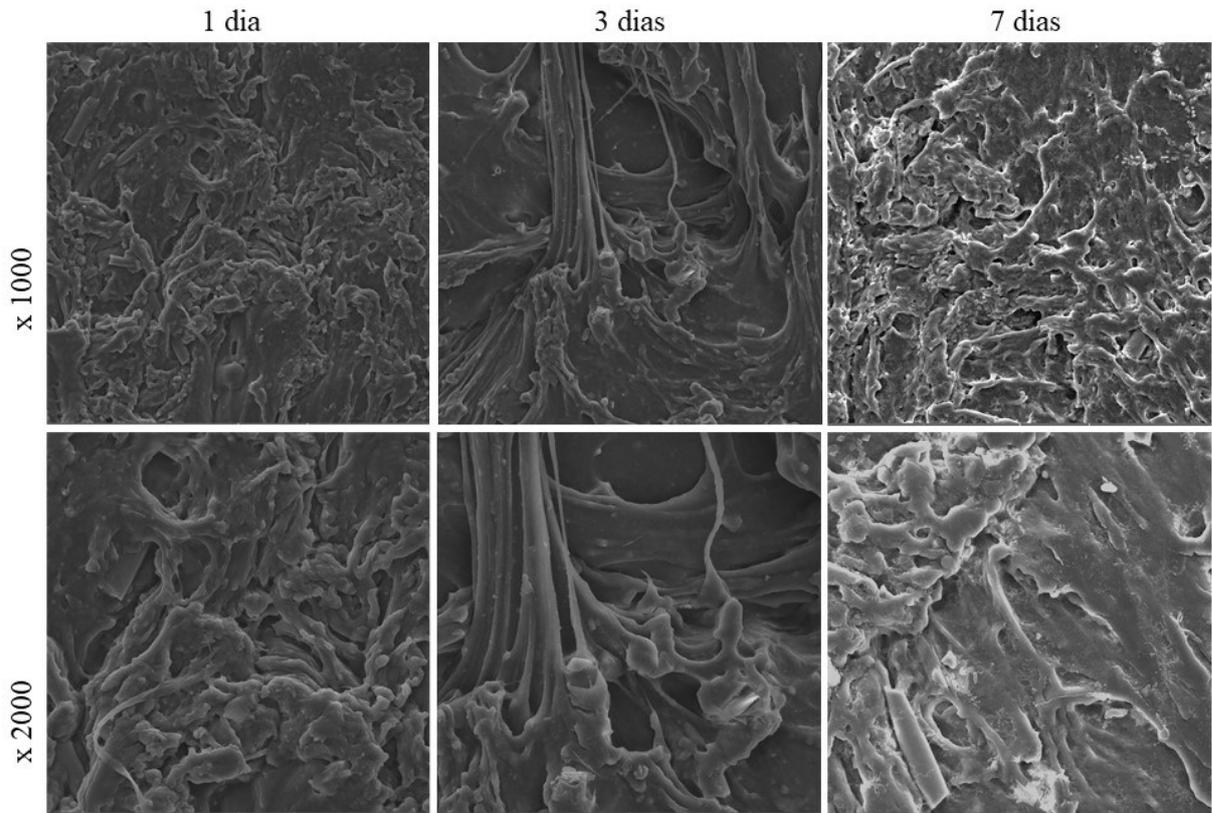


Figura 25: Imagens do grupo PEEK-ac-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

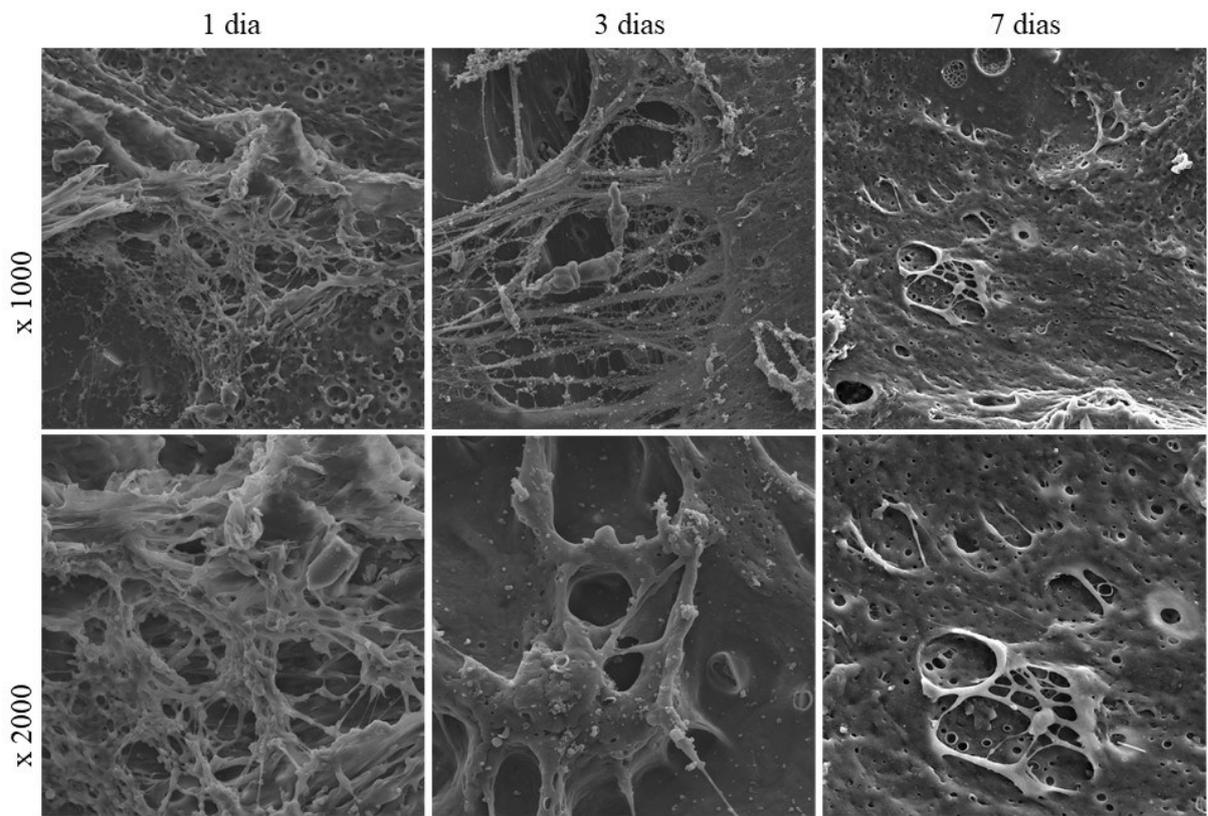


Figura 26: Imagens do grupo PEEK/NASF-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

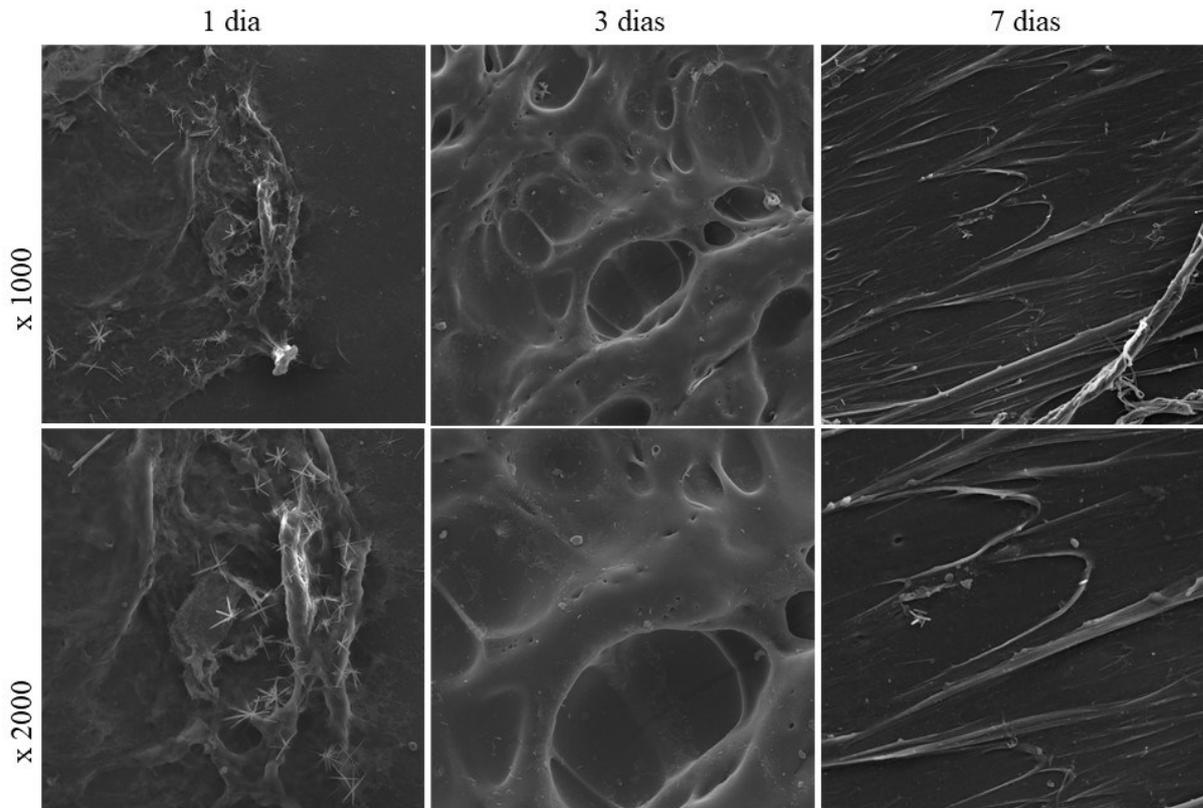


Figura 27: Imagens do grupo PEEK/NASF-ac-sf, após ter sido submetido ao teste de citotoxicidade, nos períodos experimentais de 1, 3 e 7 dias, com células SHED.

## 9 DISCUSSÃO

A produção de materiais compósitos caracteriza-se por combinar dois ou mais materiais (polímeros, metais ou cerâmicas) e apresenta-se como uma eficiente rota para melhoria de propriedades, especialmente aquelas relacionadas a aspectos biológicos e mecânicos (SUN et al., 2013). A combinação polímero-cerâmica é uma opção interessante para produção de dispositivos que estão em contato com o osso, uma vez que essa combinação une a similaridade das cerâmicas com o osso humano e a versatilidade dos polímeros (ALIZADEH-OSGOUEI; LI; WEN, 2019). Nesse sentido, o compósito PEEK/NASF já foi produzido, com a obtenção de favoráveis propriedades mecânicas e biológicas (MONICH et al., 2017b). Tratamentos ácidos na superfície de PEEK também já foram descritos como capazes de melhorar funções pré-osteoblásticas *in vitro*, bem como osseointegração *in vivo* (ZHAO et al., 2013). Ademais, a sulfonação de PEEK já foi utilizada para incorporação de agentes anti-biofilme e o filme polimérico obtido já foi utilizado para revestimento de PEEK (BRUM et al., 2018; MONTERO et al., 2017). O método descrito nessa tese buscou unir as estratégias favoráveis previamente descritas, por meio da produção de um compósito de PEEK/NASF, adicionalmente tratado com ácido sulfúrico e revestido por filmes poliméricos enriquecidos com agente antimicrobiano.

No que diz respeito a propriedades físico-químicas dos materiais produzidos, observa-se que os diferentes métodos de produção das amostras não resultaram na incorporação de bandas características esperadas, como aquelas de sílica ou de grupamentos sulfônicos (709, 1024, 1080, 790, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ), e sim na alteração da intensidade das bandas tradicionalmente encontradas no PEEK. Tal achado já foi previamente relatado por Rangsanamy *et al.* (2015) – os autores produziram membranas de SPEEK com sílica e observaram que houve diferença na intensidade das bandas de FTIR (1305 e 1280  $\text{cm}^{-1}$ ) conforme havia alteração na cristalinidade dos polímeros obtidos (RANGASAMY et al., 2015). Os mesmos autores reportaram um grau de cristalinidade de 44% para o PEEK – o qual diminuiu com a sulfonação do polímero. Os filmes de SPEEK produzidos para o revestimento das amostras dos grupos PEEK-sf, PEEK-ac-sf, PEEK/NASF-sf e PEEK/NASF-ac-sf seguiram a mesma metodologia de um estudo descrito anteriormente, no qual o grau de sulfonação foi de 59% (BRUM et al., 2019). A partir dos resultados apresentados, não é possível afirmar que há uma correlação entre sulfonação de PEEK e seu grau de cristalinidade. Contudo é importante ressaltar que os padrões de cristalinidade apresentados pelas amostras estão de acordo com aqueles apresentados por

estudos que utilizam metodologias semelhantes, envolvendo sulfonação de PEEK e incorporação de sílica ao material (KUGARAJAH; SUGUMAR; DHARMALINGAM, 2020).

Quanto à análise de superfície do material, observa-se que, de acordo com a classificação proposta por Albrektsson & Wenneberg (2004), os grupos PEEK e PEEK-sf encontram-se na faixa de moderadamente rugosos ( $Ra$  entre 1 e 2  $\mu\text{m}$ ), enquanto que os demais grupos são considerados rugosos (PEEK/NASF, PEEK-ac, PEEK/NASF-ac, PEEK/NASF-sf, PEEK-ac-sf, PEEK-NASF-ac-sf ( $Ra$  acima de 2  $\mu\text{m}$ ) (ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2004). As superfícies de titânio inicialmente desenvolvidas para implantes dentários eram lisas, com rugosidade abaixo de 0.5  $\mu\text{m}$ . Ao longo dos anos, desenvolveram-se tecnologias para aumento da rugosidade superficial do material, de maneira que a osseointegração fosse potencializada – por meio da criação de pequenas irregularidades ocorre ativação de proteínas plasmáticas, plaquetas e osteoblastos (DOHAN EHRENFEST et al., 2010). Atualmente, os implantes comercialmente disponíveis apresentam superfícies minimamente rugosas, moderadamente rugosas ou até mesmo rugosas (ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2004). Com essa mudança de paradigma, houve uma preocupação: o aumento da rugosidade superficial de implantes poderia causar aumento do acúmulo de biofilme na superfície, aumentando as chances de desenvolvimento de doenças peri-implantares (TEUGHELIS et al., 2006). Uma revisão sistemática recente, a qual incluiu 5 estudos clínicos, buscou avaliar o papel da rugosidade superficial de espécimes de titânio na formação inicial de biofilme – não foi possível correlacionar maior formação de placa bacteriana em superfícies rugosas, quando comparadas com superfícies lisas (SCHEEREN BRUM et al., 2021).

O papel da hidrofiliabilidade dos materiais também tem sido discutido. Para uma rápida osseointegração, deseja-se que o material apresente uma superfície hidrofílica, favorável para migração sanguínea, subsequente formação de coágulo e maturação da matriz óssea adjacente ao implante (RUPP et al., 2018). Implantes considerados hidrofílicos apresentam ângulo de contato abaixo de 90°. Com exceção do grupo PEEK-sf, todos os demais grupos encontram-se nessa faixa de valores considerada hidrofílica, a qual parece ser mais favorável para o espalhamento celular (LE GUÉHENNEC et al., 2007). Contudo, apesar de o grupo PEEK-sf ter apresentado uma superfície hidrofóbica (98°), foi o único a apresentar uma viabilidade celular significativamente superior ao do grupo controle PEEK, no tempo experimental de 3 dias. PEEK foi considerado como grupo controle, uma vez que sua biocompatibilidade é altamente reconhecida (KATZER et al., 2002; TORSTRICK et al., 2016). O aumento significativo da

viabilidade celular de um grupo alternativo ao PEEK pode indicar que a incorporação de agentes com propriedades funcionais (como a furanona adicionada ao filme polimérico) é benéfica à viabilidade celular das SHEDs. Nesse contexto, Cheng et al. (2015) utilizaram nanopartículas de PLGA para incorporação de furanonas, o que foi utilizado para revestimento de superfícies de titânio. O material revestido apresentou rugosidade superficial moderada (aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ ), ângulo de contato hidrofílico (aproximadamente 40°) e houve aumento da adesão e da proliferação celular de osteoblastos, analisado pelo teste MTT e comparado com o grupo controle de titânio polido (CHENG et al., 2015). Dessa forma, pode-se presumir que uma superfície ideal contenha o agente funcional supracitado, associada à uma rugosidade moderada e um ângulo de contato hidrofílico.

A partir dos resultados obtidos nas análises de citotoxicidade é o fato de os grupos que passaram por tratamento ácido, especialmente os grupos PEEK-ac e PEEK/NASF-ac, terem apresentado redução significativa da viabilidade celular em todos os tempos experimentais. O tratamento ácido proposto baseou-se no trabalho desenvolvido por Zhao et al. (2013), o qual imergiu amostras cilíndricas de PEEK em ácido sulfúrico 98% por 5 minutos, para obtenção de uma rede nanoestruturada na superfície do material. Os autores encontraram que o tratamento proposto foi capaz de aumentar funcionalidades de células pré-osteoblásticas, mas que a presença de ácido sulfúrico residual foi prejudicial à citocompatibilidade. Dessa forma, os autores sugerem a utilização de imersão adicional em acetona (ZHAO et al., 2013). Outra alternativa para redução da liberação de ácido residual é por meio da imersão em soluções isotônicas (BRUM et al., 2019).

Tais alternativas tornam-se ainda mais interessantes quando se analisa os resultados de bioatividade, pois, observa-se que, justamente, a superfície de PEEK-ac apresenta maior formação de hidroxiapatita em sua superfície. Mesmo que a união da sílica ao PEEK tenha apresentado resultados interessantes quanto a sua bioatividade em estudos anteriores (CHEN et al., 2021; KIM et al., 2009; UR REHMAN et al., 2018), a incorporação de sílica amorfa à matriz de PEEK (PEEK/NASF) não demonstrou aumentar a bioatividade, tampouco quando houve o tratamento ácido no compósito (PEEK/NASF-ac). Isso pode ser explicado por diferenças metodológicas, quando comparado a estudos anteriores, os quais não utilizaram a sílica fora de seu estado amorfo e seguindo metodologias distintas da utilizada na presente tese. Por exemplo, no estudo de Ur Rehman houve não a produção de um compósito de PEEK/sílica e sim a produção de um revestimento de sílica com prata, o qual foi depositado em camadas de PEEK e biovidro (80-90  $\mu\text{m}$ ), as quais estavam acima de um aparato de aço inoxidável (UR REHMAN

et al., 2018). Já Chen et al. (2021) observaram maior formação da camada de hidroxiapatita em compósitos de PEEK produzidos com adição de sílica e de grafeno, quando comparados à compósitos em que apenas sílica foi adicionada à matriz do polímero (CHEN et al., 2021). Contudo, vale reforçar que mesmo que uma superfície bioativa seja desejável para aplicação em Implantodontia, a mesma só é um pré-requisito para o desenvolvimento de implantes dentários. Caso o objetivo seja a produção de pilares de próteses implantossuportadas, cicatrizadores ou parafusos de cobertura, a bioatividade não é um pré-requisito, uma vez que esses encontram-se em contato especialmente com a mucosa peri-implantar e não com o osso peri-implantar.

## 10 CONCLUSÕES

Por meio desse estudo, observa-se que a produção de amostras de PEEK e de PEEK/NASF é possível de ser realizada por micro-injeção, seguindo a metodologia supracitada. Ademais, observa-se as seguintes questões:

-O tratamento ácido de PEEK e de PEEK/NASF resultou na formação de superfícies nas quais micro-porosidades são observadas;

-Análises futuras permitirão a observação do papel do revestimento com filmes *-sf* em superfícies de PEEK e de PEEK-ac;

-As propriedades físico-químicas dos materiais produzidos evidenciam as mudanças ocasionadas pelos diferentes processos de produção para cada grupo e estão de acordo com resultados previamente reportados na literatura;

-Por meio da técnica descrita, obteve-se materiais com rugosidade superficial que variou de 1,283  $\mu\text{m}$  (PEEK) à 4,152  $\mu\text{m}$  (PEEK/NASF-sf), sendo os grupos PEEK/NASF-ac e PEEK/NASF-ac-sf com valores estatisticamente superiores aos demais grupos ( $p < 0.05$ ). O ângulo de contato na superfície dos materiais, por sua vez, ocasionou principalmente superfícies hidrofílicas (ângulos inferiores à 90°), com exceção de PEEK-sf, o qual apresentou uma superfície hidrofóbica (98°);

-A superfície de PEEK-ac foi a que apresentou maiores indícios de potencial bioativo, contudo, a liberação de ácido residual foi danosa às SHEDs;

-O grupo PEEK-sf apresentou superior viabilidade celular de SHEDs em relação ao grupo controle PEEK, após 3 dias de experimento (análise MTT), apresentando-se como um material promissor;

-Análises adicionais da citotoxicidade do material fazem-se necessárias após ajustes metodológicos quanto à liberação de ácido residual ao meio, bem como ao maior entendimento do comportamento das amostras em meio líquido;

-Análises mecânicas e microbiológicas são desejáveis em um próximo momento, seguidas de testes *in vivo* e ensaios clínicos, para que se tenha maior compreensão da viabilidade de transformar os achados experimentais dessa tese em produtos comercialmente disponíveis para Implantodontia;



## 11 REFERÊNCIAS

ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. **The International journal of prosthodontics**, v. 17, n. 5, p. 536–543, 2004.

ALÉCIO, A. B. W. et al. Doxycycline Release of Dental Implants With Nanotube Surface, Coated With Poly Lactic-Co-Glycolic Acid for Extended pH-controlled Drug Delivery. **The Journal of oral implantology**, v. 45, n. 4, p. 267–273, ago. 2019.

ALIZADEH-OSGOUEI, M.; LI, Y.; WEN, C. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. **Bioactive materials**, v. 4, n. 1, p. 22–36, mar. 2019.

ALOTAIBI, N. et al. The current state of PEEK implant osseointegration and future perspectives: a systematic review. **European cells & materials**, v. 40, p. 1–20, jul. 2020.

AREVALO, S. E.; PRUITT, L. A. Nanomechanical analysis of medical grade PEEK and carbon fiber-reinforced PEEK composites. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 111, p. 104008, nov. 2020.

BRANTIGAN, J. W.; NEIDRE, A.; TOOHEY, J. S. The Lumbar I/F Cage for posterior lumbar interbody fusion with the variable screw placement system: 10-year results of a Food and Drug Administration clinical trial. **The spine journal : official journal of the North American Spine Society**, v. 4, n. 6, p. 681–688, 2004.

BRUM, R. S. et al. Polymer coatings based on sulfonated-poly-ether-ether-ketone films for implant dentistry applications. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 29, n. 8, 2018.

BRUM, R. S. et al. On the sulphonated PEEK for implant dentistry: Biological and physicochemical assessment. **Materials Chemistry and Physics**, v. 223, 2019.

BRUM, R. S. et al. Strategies to Reduce Biofilm Formation in PEEK Materials Applied to Implant Dentistry-A Comprehensive Review. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 9, set. 2020.

BUSER, D. et al. 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. **Clinical implant dentistry and related research**, v. 14, n. 6, p. 839–851, dez. 2012.

CHARALAMPAKIS, G.; BELIBASAKIS, G. N. Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. **Virulence**, v. 6, n. 3, p. 183–187, 2015.

CHEN, C. et al. Graphene oxide-reinforced poly (ether-ether-ketone)/silica composites with improved mechanical performance and surface bioactivity. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 124, p. 104811, dez. 2021.

CHENG, Y. et al. Fabrication and in vitro release behavior of a novel antibacterial coating containing halogenated furanone-loaded poly(L-lactic acid) nanoparticles on microarc-oxidized titanium. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 5641–5652, 2012.

CHENG, Y. et al. Antibacterial activity and biological performance of a novel antibacterial coating containing a halogenated furanone compound loaded poly(L-lactic acid) nanoparticles on microarc-oxidized titanium. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 727–737, 2015.

CHENG, Y. et al. Long-term antibacterial activity of a composite coating on titanium for dental implant application. **Journal of biomaterials applications**, v. 35, n. 6, p. 643–654, jan. 2021.

CONCEICAO, T. et al. Preparation and characterization of poly(ether ether ketone) derivatives. **Journal of The Brazilian Chemical Society - JBCS**, v. 19, 1 jan. 2008.

DAUGELA, P.; CICCÌ, M.; SAULACIC, N. Surgical Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: Meta-analysis of Recent Findings in a Systematic Literature Review. **Journal of oral & maxillofacial research**, v. 7, n. 3, p. e15, 2016.

DEGIDI, M.; NARDI, D.; PIATTELLI, A. 10-year follow-up of immediately loaded implants with TiUnite porous anodized surface. **Clinical implant dentistry and related research**, v. 14, n. 6, p. 828–838, dez. 2012.

DOHAN EHRENFEST, D. M. et al. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. **Trends in biotechnology**, v. 28, n. 4, p. 198–206, abr. 2010.

GAO, S. et al. Effect of Fiber Type and Content on Mechanical Property and Lapping Machinability of Fiber-Reinforced Polyetheretherketone. **Polymers**, v. 14, n. 6, mar. 2022.

GREEN, D. S. **A Polyaryletherketone Biomaterial for use in Medical Implant Applications**. 2006

HUANG, R. Y. M. et al. Sulfonation of poly(ether ether ketone)(PEEK): Kinetic study and characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 82, n. 11, p. 2651–2660, 9 dez. 2001.

HUSAIN, A. et al. Insights into the chemistry and therapeutic potential of furanones: A versatile pharmacophore. **European journal of medicinal chemistry**, v. 171, p. 66–92, jun.

2019.

JONES, D. P.; LEACH, D. C.; MOORE, D. R. Mechanical properties of poly(ether-ether-ketone) for engineering applications. **Polymer**, v. 26, p. 1385–1393, 1985.

KALAMBETTU, A.; DHARMALINGAM, S. Fabrication and in vitro evaluation of Sulphonated Polyether Ether Ketone/nano Hydroxyapatite composites as bone graft materials. **Materials Chemistry and Physics**, v. 147, n. 1, p. 168–177, 2014.

KANG, M. et al. Calcium-Binding Polymer-Coated Poly(lactide- co-glycolide) Microparticles for Sustained Release of Quorum Sensing Inhibitors to Prevent Biofilm Formation on Hydroxyapatite Surfaces. **ACS applied materials & interfaces**, v. 11, n. 8, p. 7686–7694, fev. 2019.

KATZER, A. et al. Polyetheretherketone--cytotoxicity and mutagenicity in vitro. **Biomaterials**, v. 23, n. 8, p. 1749–1759, abr. 2002.

KIM, I. Y. et al. Bioactive composites consisting of PEEK and calcium silicate powders. **Journal of biomaterials applications**, v. 24, n. 2, p. 105–118, ago. 2009.

KIM, K. T. et al. General review of titanium toxicity. **International journal of implant dentistry**, v. 5, n. 1, p. 10, mar. 2019.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, v. 27, n. 15, p. 2907–2915, 2006.

KUGARAJAH, V.; SUGUMAR, M.; DHARMALINGAM, S. Nanocomposite membrane and microbial community analysis for improved performance in microbial fuel cell. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 140, p. 109606, 2020.

KURTZ, S.; DEVINE, J. PEEK Biomaterials in Trauma, Orthopedic, and Spinal Implants. **Biomaterials**, v. 28, p. 4845–4869, 1 dez. 2007.

LE GUÉHENNEC, L. et al. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. **Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials**, v. 23, n. 7, p. 844–854, jul. 2007.

LEE, C.-T. et al. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. **Journal of dentistry**, v. 62, p. 1–12, jul. 2017.

LEE, J. H. et al. In vitro and in vivo evaluation of the bioactivity of hydroxyapatite-coated polyetheretherketone biocomposites created by cold spray technology. **Acta biomaterialia**, v. 9, n. 4, p. 6177–6187, abr. 2013.

LEE, W.-T. et al. Stress shielding and fatigue limits of poly-ether-ether-ketone dental implants. **Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials**, v. 100,

n. 4, p. 1044–1052, maio 2012.

LIN, T. W. et al. Glass peek composite promotes proliferation and osteocalcin production of human osteoblastic cells. **Journal of biomedical materials research**, v. 36, n. 2, p. 137–144, ago. 1997.

MEENAN, B. J.; MCCLOREY, C.; AKAY, M. Thermal analysis studies of poly(etheretherketone)/hydroxyapatite biocomposite mixtures. **Journal of materials science. Materials in medicine**, v. 11, n. 8, p. 481–489, ago. 2000.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials**, v. 21, n. 23, p. 2335–2346, 2000.

MOMBELLI, A.; DÉCAILLET, F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. **Journal of clinical periodontology**, v. 38 Suppl 1, p. 203–213, mar. 2011.

MONICH, P. R. et al. Physicochemical and biological assessment of PEEK composites embedding natural amorphous silica fibers for biomedical applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 79, p. 354–362, 2017a.

MONICH, P. R. et al. Physicochemical and biological assessment of PEEK composites embedding natural amorphous silica fibers for biomedical applications. 2017b.

MONTERO, J. F. D. et al. Biofilm behavior on sulfonated poly(ether-ether-ketone) (sPEEK). **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 70, n. Pt 1, p. 456–460, jan. 2017.

NAJEEB, S. et al. Nanomodified Peek Dental Implants: Bioactive Composites and Surface Modification-A Review. **International journal of dentistry**, v. 2015, p. 381759, 2015.

NAJEEB, S. et al. Bioactivity and Osseointegration of PEEK Are Inferior to Those of Titanium: A Systematic Review. **The Journal of oral implantology**, v. 42, n. 6, p. 512–516, dez. 2016.

NEMCOVSKY, C. E.; SCULEAN, A. Evidence-based decision making in periodontal tooth prognosis and maintenance of the natural dentition. In: **Evidence-Based Decision Making in Dentistry: Multidisciplinary Management of the Natural Dentition**. Department of Periodontology and Dental Implantology, The Maurice and Gabriela Goldschleger School of Dental Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel: Springer International Publishing, 2017. p. 39–59.

NORONHA OLIVEIRA, M. et al. Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues? **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 1, p. 1–11, 1

fev. 2018.

RAHMITASARI, F. et al. PEEK with Reinforced Materials and Modifications for Dental Implant Applications. **Dentistry journal**, v. 5, n. 4, dez. 2017.

RANGASAMY, V. S. et al. Vibrational spectroscopic study of pure and silica-doped sulfonated poly(ether ether ketone) membranes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 138, p. 693–699, 2015.

RUALES-CARRERA, E. et al. Peri-implant tissue management after immediate implant placement using a customized healing abutment. **Journal of esthetic and restorative dentistry : official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et al.]**, v. 31, n. 6, p. 533–541, nov. 2019.

RUGGIERI, L. et al. Air filled porosity measurements by air pycnometry in the composting process: a review and a correlation analysis. **Bioresource technology**, v. 100, n. 10, p. 2655–2666, maio 2009.

RUPP, F. et al. Surface characteristics of dental implants: A review. **Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials**, v. 34, n. 1, p. 40–57, jan. 2018.

SAKIYAMA-ELBERT, S. E.; HUBBELL, J. A. Functional Biomaterials: Design of Novel Biomaterials. **Annual Review of Materials Research**, v. 31, n. 1, p. 183–201, 1 ago. 2001.

SCHEEREN BRUM, R. et al. Early Biofilm Formation on Rough and Smooth Titanium Specimens: a Systematic Review of Clinical Studies. **Journal of oral & maxillofacial research**, v. 12, n. 4, p. e1, 2021.

SCHWITALLA, A. D. et al. Fatigue limits of different PEEK materials for dental implants. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 69, p. 163–168, maio 2017.

SCHWITALLA, A.; MÜLLER, W.-D. PEEK dental implants: a review of the literature. **The Journal of oral implantology**, v. 39, n. 6, p. 743–749, dez. 2013.

SHIMIZU, T. et al. Bioactivity of sol-gel-derived TiO<sub>2</sub> coating on polyetheretherketone: In vitro and in vivo studies. **Acta biomaterialia**, v. 35, p. 305–317, abr. 2016.

SKIRBUTIS, G. et al. A review of PEEK polymer's properties and its use in prosthodontics. **Stomatologija**, v. 19, n. 1, p. 19–23, 2017.

SØBALLE, K. et al. Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around

loaded implants. **The Journal of bone and joint surgery. British volume**, v. 75, n. 2, p. 270–278, mar. 1993.

SUÁREZ-LÓPEZ DEL AMO, F.; YU, S.-H.; WANG, H.-L. Non-Surgical Therapy for Peri-Implant Diseases: a Systematic Review. **Journal of oral & maxillofacial research**, v. 7, n. 3, p. e13, 2016.

SUGAWARA, S. et al. Establishment of Epithelial Attachment on Titanium Surface Coated with Platelet Activating Peptide. **PLOS ONE**, v. 11, p. e0164693, 14 out. 2016.

SUN, L. et al. Material fundamentals and clinical performance of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings: a review. **Journal of biomedical materials research**, v. 58, n. 5, p. 570–592, 2001.

SUN, X. et al. Developing Polymer Composite Materials: Carbon Nanotubes or Graphene? **Advanced Materials**, v. 25, n. 37, p. 5153–5176, 4 out. 2013.

TEUGHELDS, W. et al. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. **Clinical oral implants research**, v. 17 Suppl 2, p. 68–81, out. 2006.

TORSTRICK, F. B. et al. Do Surface Porosity and Pore Size Influence Mechanical Properties and Cellular Response to PEEK? **Clinical Orthopaedics and Related Research®**, v. 474, n. 11, p. 2373–2383, 2016.

TOTH, J. M. et al. Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. **Biomaterials**, v. 27, n. 3, p. 324–334, jan. 2006.

UR REHMAN, M. A. et al. Electrophoretic deposition of lawsone loaded bioactive glass (BG)/chitosan composite on polyetheretherketone (PEEK)/BG layers as antibacterial and bioactive coating. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 106, n. 12, p. 3111–3122, dez. 2018.

WANG, A. et al. Suitability and limitations of carbon fiber reinforced PEEK composites as bearing surfaces for total joint replacements. **Wear**, v. 225–229, p. 724–727, 1999.

WEI, J. et al. Adhesion of mouse fibroblasts on hexamethyldisiloxane surfaces with wide range of wettability. **Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials**, v. 81, n. 1, p. 66–75, abr. 2007.

WILLIAMS, D. F.; MCNAMARA, A.; TURNER, R. M. Potential of polyetheretherketone (PEEK) and carbon-fibre-reinforced PEEK in medical applications. **Journal of Materials Science Letters**, v. 6, n. 2, p. 188–190, 1987.

XING, R. et al. Antibacterial effect of doxycycline-coated dental abutment surfaces.

**Biomedical materials (Bristol, England)**, v. 10, n. 5, p. 55003, set. 2015.

YU, S. et al. In vitro apatite formation and its growth kinetics on hydroxyapatite/polyetheretherketone biocomposites. **Biomaterials**, v. 26, n. 15, p. 2343–2352, maio 2005.

ZHANG, J. et al. Lithium doped silica nanospheres/poly(dopamine) composite coating on polyetheretherketone to stimulate cell responses, improve bone formation and osseointegration. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 14, n. 3, p. 965–976, abr. 2018.

ZHAO, Y. et al. Cytocompatibility, osseointegration, and bioactivity of three-dimensional porous and nanostructured network on polyetheretherketone. **Biomaterials**, v. 34, n. 37, p. 9264–9277, dez. 2013.